Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza®)

Biogen GmbH

Modul 4 A.2

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) mit späterem Krankheitsbeginn

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 27
Abkürzungsverzeichnis 36
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 38
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 39
4.1.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn (ITT) (CHERISH-Studie) 42
4.1.2 Typ 2 SMA (CHERISH-Studie) 68
4.1.3 Typ 3 SMA (CHERISH-Studie) 90
4.1.4 EMBRACE-Studie 101
4.1.5 Meta-Analysen über CHERISH und EMBRACE 109
4.1.5.1 Meta-Analyse 1 110
4.1.5.2 Meta-Analyse 2 114
4.1.5.3 Meta-Analyse 3 118
4.1.6 Typ 3 SMA und Erwachsene aus Indikationsregistern 123
4.1.7 Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich zu natürlicher Verlaufskohorte 138
4.1.8 Gesamtfazit zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA 139
4.2 Methodik 140
4.2.1 Fragestellung 140
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 144
4.2.3 Informationsbeschaffung 150
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 150
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 150
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 152
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 153
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 154
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 155
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 157
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 157
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 158
4.2.5.3 Meta-Analysen 170
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 173
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 174
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 176
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 180
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 180
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 182

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 183
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 185
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 187
4.3.1.2.1.1 CHERISH − ITT ... 193
4.3.1.2.1.2 CHERISH – Typ 2 SMA ... 203
4.3.1.2.1.3 CHERISH – Typ 3 SMA ... 207
4.3.1.2.1.4 EMBRACE-Studie ... 211
4.3.1.2.1.5 Meta-Analyse 1 und 2 ... 219
4.3.1.2.1.6 Meta-Analyse 3 ... 222
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 227
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 228
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 230
4.3.1.3.1.1 Überleben – RCT ... 234
4.3.1.3.1.2 HFMSE – RCT ... 238
4.3.1.3.1.3 Motorische Meilensteine gemäß WHO – RCT ... 257
4.3.1.3.1.4 RULM – RCT ... 296
4.3.1.3.1.5 PedsQL – RCT ... 308
4.3.1.3.1.6 ACEND – RCT ... 401
4.3.1.3.1.7 Hospitalisierungen – RCT ... 430
4.3.1.3.1.8 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse – RCT ... 443
4.3.1.3.1.9 UEs – RCT ... 463
4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT ... 660
4.3.1.3.1.11 SUEs – RCT ... 665
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 704
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Überlebensrate“ ... 722
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HFMSE“ ... 723
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ ... 740
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „RULM“ ... 742
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PedsQL“ ... 749
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „ACEND“ ... 757
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ ... 765
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“ ... 765
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“ ... 765
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ... 765
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“ ... 766
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 767
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 768
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 768
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 768

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 768
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 769
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 770
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 772
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 772
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 772
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 772
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 773
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 774
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 774
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 775
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 775
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 776
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Register) ... 776
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Register) ... 776
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Register) ... 777
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern (Register) ... 778
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Register) ... 780
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) ... 781
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Register) ... 783
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Register) ... 783
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Register) ... 803
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Register) ... 803
4.3.2.3.3.1 HFMSE – weitere Untersuchungen (Register) ... 804
4.3.2.3.3.2 RULM – weitere Untersuchungen (Register) ... 811
4.3.2.3.3.3 6MWT – weitere Untersuchungen (Register) ... 820
4.3.2.3.3.4 UE – weitere Untersuchungen (Register) ... 824
4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Register) ... 831
4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Register) ... 831
4.3.2.3.6 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich) ... 832
4.3.2.3.6.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Indirekter Vergleich) ... 832
4.3.2.3.6.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Register) ... 834
4.3.2.3.6.3 Studien aus der Suche in Studienregistern (Indirekter Vergleich) 836
4.3.2.3.6.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Indirekter Vergleich) ... 837
4.3.2.3.6.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich) ... 838
4.3.2.3.7 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Indirekter Vergleich) ... 839
4.3.2.3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Indirekter Vergleich) ... 839
4.3.2.3.7.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Indirekter Vergleich) ... 846

4.3.2.3.8 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Indirekter Vergleich) 846
4.3.2.3.8.1 6MWT – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich) 847
4.3.2.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich) 849
4.3.2.3.10 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich) 849
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 850
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 850
4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie CHERISH 850
4.4.1.2 Beurteilung der Aussagekraft der Studie EMBRACE 850
4.4.1.3 Beurteilung der Aussagekraft der Meta-Analyse 1 bis 3 851
4.4.1.4 Beurteilung der Aussagekraft der Registerdaten zu Typ 3 SMA und erwachsenen Typ 3 SMA und Typ 4 SMA 851
4.4.1.5 Beurteilung der Aussagekraft der Daten zu Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich zu natürlicher Verlaufskohorte am 6MWT 852
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 852
4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie CHERISH .. 853
4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie EMBRACE 854
4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Meta-Analyse 1 bis 3 854
4.4.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Registerdaten 855
4.4.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Indirekter Vergleich 856
4.4.2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Gesamte Datenlage zu SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2 und 3, ≥ 3 Genkopien) 857
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 858
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 858
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 858
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 858
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 859
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 859
4.6 Referenzliste 861
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 871
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 878
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 881
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 884
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 893
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 952
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs 985

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen 40
Tabelle 4-2: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und *SMN2*-Kopien 40
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH – Mortalität 44
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Morbidität 45
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität 48
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse) 51
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) 53
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad) 58
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (Therapieabbrüche) 62
Tabelle 4-10: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) 62
Tabelle 4-11: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (ITT) 66
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Mortalität 68
Tabelle 4-13: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Morbidität 69
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 72
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse) 76
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) 78
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad) 81
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Therapieabbrüche) 84

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) 84
Tabelle 4-20: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Typ 2 SMA) 88
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Mortalität 90
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Morbidität 91
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 94
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse) 96
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) 97
Tabelle 4-26: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Typ 3 SMA) 99
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Mortalität 104
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse) 105
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) 106
Tabelle 4-30: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 1) 113
Tabelle 4-31: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 2) 118
Tabelle 4-32: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 3) 123
Tabelle 4-33: Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für die vorliegende Nutzenbewertung aus den drei SMA-Registern 128
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Registerdaten (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens 134
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Registerdaten (Erwachsene) und Ausmaß des Zusatznutzens 135
Tabelle 4-36: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (SMA-Indikationsregister) 137
Tabelle 4-37: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH 142

Tabelle 4-38: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EMBRACE 143
Tabelle 4-39: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Registeranalyse 144
Tabelle 4-40: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien für Abschnitt 4.3.1.1 145
Tabelle 4-41: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Register für Abschnitt 4.3.2.3.1 146
Tabelle 4-42: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich für Abschnitt 4.3.2.3.6 147
Tabelle 4-43: CHERISH – Patientencharakteristika zu Baseline 158
Tabelle 4-44: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH 159
Tabelle 4-45: EMBRACE – Patientencharakteristika zu Baseline 161
Tabelle 4-46: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EMBRACE 162
Tabelle 4-47: Register – Patientencharakteristika zu Baseline 163
Tabelle 4-48: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus Registern 164
Tabelle 4-49: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-50: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-51: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-52: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-53: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-54: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-56: EMBRACE – Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen 192
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (ITT) 193
Tabelle 4-58: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (ITT) 195
Tabelle 4-59: CHERISH – Injektionsvolumen 197

Tabelle 4-60: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der CHERISH-Studie 202
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 2 SMA) 203
Tabelle 4-62: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 2 SMA) 206
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen Typ 3 SMA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 3 SMA) 207
Tabelle 4-64: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH Typ 3 SMA 210
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE 211
Tabelle 4-66: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE 213
Tabelle 4-67: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der EMBRACE-Studie (Teil 1) 214
Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2) 219
Tabelle 4-69: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2) 221
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Meta-Analyse 3) 222
Tabelle 4-71: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Meta-Analyse 3) 224
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 3) 225
Tabelle 4-73: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 3) 227
Tabelle 4-74: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Überleben“ 234
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-78: EMBRACE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-79: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“ 238

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HFMSE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-82: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte HFMSE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-83: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-84: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242
Tabelle 4-85: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-86: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote HFMSE-Scores bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-87: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247
Tabelle 4-88: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248
Tabelle 4-89: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-90: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte HFMSE-Scores bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-91: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252
Tabelle 4-92: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
Tabelle 4-93: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunktes „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ 257
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259
Tabelle 4-96: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260
Tabelle 4-97: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261
Tabelle 4-98: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-99: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-100: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Tabelle 4-101: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-102: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-103: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268
Tabelle 4-104: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-105: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270
Tabelle 4-106: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-107: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272
Tabelle 4-108: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273
Tabelle 4-109: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Tabelle 4-110: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-111: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276
Tabelle 4-112: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278
Tabelle 4-113: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279
Tabelle 4-114: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280
Tabelle 4-115: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281
Tabelle 4-116: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282
Tabelle 4-117: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-118: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284
Tabelle 4-119: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285
Tabelle 4-120: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286

Tabelle 4-121: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 287
Tabelle 4-122: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288
Tabelle 4-123: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-124: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 291
Tabelle 4-125: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292
Tabelle 4-126: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-127: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunktes „RULM“ 296
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „RULM“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297
Tabelle 4-130: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte RULM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298
Tabelle 4-131: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299
Tabelle 4-132: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte für RULM-Score bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301
Tabelle 4-133: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302
Tabelle 4-134: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte für RULM-Score bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 304
Tabelle 4-135: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 305
Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunktes „PedsQL“ 308
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PedsQL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309
Tabelle 4-138: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310
Tabelle 4-139: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311
Tabelle 4-140: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312

Tabelle 4-141: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 326
Tabelle 4-142: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 341
Tabelle 4-143: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342
Tabelle 4-144: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 343
Tabelle 4-145: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357
Tabelle 4-146: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 372
Tabelle 4-147: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 373
Tabelle 4-148: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 374
Tabelle 4-149: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 388
Tabelle 4-150: Operationalisierung des Endpunktes „ACEND“ 401
Tabelle 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACEND“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 403
Tabelle 4-152: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 404
Tabelle 4-153: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 406
Tabelle 4-154: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412
Tabelle 4-155: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414
Tabelle 4-156: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 422
Tabelle 4-157: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 424
Tabelle 4-158: Operationalisierung des Endpunktes „Hospitalisierungen“ 430
Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431
Tabelle 4-160: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 432
Tabelle 4-161: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 433

Tabelle 4-162: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 434
Tabelle 4-163: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435
Tabelle 4-164: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 436
Tabelle 4-165: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437
Tabelle 4-166: EMBRACE – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 438
Tabelle 4-167: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439
Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunktes „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“ 443
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 444
Tabelle 4-170: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445
Tabelle 4-171: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446
Tabelle 4-172: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447
Tabelle 4-173: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449
Es zeigte sich ein Behandlungsunterschied bei Typ 2 SMA-Patienten, jedoch war dieser nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-173).Tabelle 4-174: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449
Tabelle 4-175: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 451
Tabelle 4-176: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 452
Ein Vergleich bei derart geringen Ereigniszahlen ist nicht aussagekräftig (Tabelle 4-176).Tabelle 4-177: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 452
Tabelle 4-178: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 454
Tabelle 4-179: EMBRACE – Ergebnisse „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 456
Tabelle 4-180: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 457

Tabelle 4-181: EMBRACE – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 458
Tabelle 4-182: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ 463
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 465
Tabelle 4-184: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 466
Tabelle 4-185: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 466
Tabelle 4-186: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 468
Tabelle 4-187: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 469
Tabelle 4-188: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 472
Tabelle 4-189: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 474
Tabelle 4-190: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 477
Tabelle 4-191: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 478
Tabelle 4-192: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 481
Tabelle 4-193: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 482
Tabelle 4-194: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 485
Tabelle 4-195: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 486
Tabelle 4-196: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 487

Tabelle 4-197: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 488

Tabelle 4-198: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 489

Tabelle 4-199: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 489

Tabelle 4-200: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 490

Tabelle 4-201: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 491

Tabelle 4-202: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 494

Tabelle 4-203: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 494

Tabelle 4-204: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 496

Tabelle 4-205: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496

Tabelle 4-206: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Tabelle 4-207: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Tabelle 4-208: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei Typ 2 SMA mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 500

Tabelle 4-209: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC** bei **Typ 2 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“..... 502

Tabelle 4-210: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei Typ 2 SMA mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 504

Tabelle 4-211: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis UEs bei Typ 2 SMA, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“..... 506

Tabelle 4-212: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit UEs gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 509

Tabelle 4-213: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 510

Tabelle 4-214: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 513

Tabelle 4-215: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 514

Tabelle 4-216: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 517

Tabelle 4-217: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 518

Tabelle 4-218: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Tabelle 4-219: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 521

Tabelle 4-220: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA** mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 522

Tabelle 4-221: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 524

Tabelle 4-222: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA** mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 526

Tabelle 4-223: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 527

Tabelle 4-224: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 529

Tabelle 4-225: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 529

Tabelle 4-226: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 531

Tabelle 4-227: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC** bei **Typ 3 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 533

Tabelle 4-228: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 535

Tabelle 4-229: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis **UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 543

Tabelle 4-230: CHERISH – Ergebnisse zu „**Anzahl** der Patienten mit **UEs gemäß Schweregrad** bei **Typ 3 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 551

Tabelle 4-231: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 552

Tabelle 4-232: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 555

Tabelle 4-233: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 557

Tabelle 4-234: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 559

Tabelle 4-235: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 560

Tabelle 4-236: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 561

Tabelle 4-237: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 562

Tabelle 4-238: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 563

Tabelle 4-239: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 564

Tabelle 4-240: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 565

Tabelle 4-241: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 571

Tabelle 4-242: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 578

Tabelle 4-243: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 580

Tabelle 4-244: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 583

Tabelle 4-245: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 586

Tabelle 4-246: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei Typ 3 SMA mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 589

Tabelle 4-247: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 590

Tabelle 4-248: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 591

Tabelle 4-249: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 591

Tabelle 4-250: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 593

Tabelle 4-251: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 595

Tabelle 4-252: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 597

Tabelle 4-253: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 603

Tabelle 4-254: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 610

Tabelle 4-255: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 611

Tabelle 4-256: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 614

Tabelle 4-257: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 616

Tabelle 4-258: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 618

Tabelle 4-259: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 619

Tabelle 4-260: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 620

Tabelle 4-261: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 621

Tabelle 4-262: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 623

Tabelle 4-263: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 624

Tabelle 4-264: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 625

Tabelle 4-265: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 628

Tabelle 4-266: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 632

Tabelle 4-267: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 634

Tabelle 4-268: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs,** die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 636

Tabelle 4-269: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs,** die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 639

Tabelle 4-270: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 643

Tabelle 4-271: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **schweren UEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 646

Tabelle 4-272: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ 660

Tabelle 4-273: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 661

Tabelle 4-274: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 662

Tabelle 4-275: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 663

Tabelle 4-276: Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“ 665

Tabelle 4-277: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 666

Tabelle 4-278: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 667

Tabelle 4-279: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 668

Tabelle 4-280: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 669

Tabelle 4-281: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 670

Tabelle 4-282: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 671

Tabelle 4-283: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 671

Tabelle 4-284: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 673

Tabelle 4-285: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 673

Tabelle 4-286: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 675

Tabelle 4-287: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 676

Tabelle 4-288: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 678

Tabelle 4-289: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 679

Tabelle 4-290: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 681

Tabelle 4-291: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 682

Tabelle 4-292: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 684

Tabelle 4-293: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 685

Tabelle 4-294: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 686

Tabelle 4-295: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis SUEs bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 687

Tabelle 4-296: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 688

Tabelle 4-297: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 689

Tabelle 4-298: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 690

Tabelle 4-299: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 691

Tabelle 4-300: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **SUEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 692

Tabelle 4-301: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **SUEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 695

Tabelle 4 -302 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 705

Tabelle 4-303: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CHERISH und allen Effektmodifikatoren 708

Tabelle 4-304: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“ 723
Tabelle 4-305: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ 725
Tabelle 4-306: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline HFMSE“ 728
Tabelle 4-307: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ 731
Tabelle 4-308: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zu zum HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ 733
Tabelle 4-309: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 2 SMA“ 736
Tabelle 4-310: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“ 740
Tabelle 4-311: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 2 SMA“ 741
Tabelle 4-312: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM“ 742
Tabelle 4-313: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 2 SMA“ 745
Tabelle 4-314: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)“ 749
Tabelle 4-315: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern) bei Typ 2 SMA“ 751
Tabelle 4-316: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline ACEND“ 757
Tabelle 4-317: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA“ 760
Tabelle 4-318: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 767
Tabelle 4-319: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 769
Tabelle 4-320: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 770
Tabelle 4-321: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 770
Tabelle 4-322: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 771
Tabelle 4-323: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 771
Tabelle 4-324: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 773

Tabelle 4-325: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 774
Tabelle 4-326: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 774
Tabelle 4-327: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 775
Tabelle 4-328: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 776
Tabelle 4-329: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 777
Tabelle 4-330: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 779
Tabelle 4-331: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 780
Tabelle 4-332: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 782
Tabelle 4-333: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Register) 784
Tabelle 4-334: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Register) 789
Tabelle 4-335: Charakterisierung der Typ 3, 4 und adulte Patientenpopulationen in allen Registern (Nusinersen-behandelt) – weitere Untersuchungen 790
Tabelle 4-336: Charakterisierung der Typ 3 SMA Patientenpopulationen (nicht behandelbar aufgrund von Skoliose) – weitere Untersuchungen 792
Tabelle 4-337: Charakterisierung der Typ 3, 4 und adulte Patientenpopulationen in allen Registern (BSC-Behandlung) – weitere Untersuchungen 794
Tabelle 4-338: Charakterisierung der Typ 3 Patientenpopulationen (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen 796
Tabelle 4-339: Charakterisierung der adulte SMA Patientenpopulationen (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen 798
Tabelle 4-340: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (Register) 803
Tabelle 4-341: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“ – weitere Untersuchungen (Register) 804
Tabelle 4-342: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 805
Tabelle 4-343: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 806
Tabelle 4-344: SMArtCARE – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 806
Tabelle 4-345: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 807

Tabelle 4-346: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 807
Tabelle 4-347: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 808
Tabelle 4-348: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 808
Tabelle 4-349: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 809
Tabelle 4-350: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 809
Tabelle 4-351: SMArtCARE – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 810
Tabelle 4-352: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen (Register) 811
Tabelle 4-353: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 812
Tabelle 4-354: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 812
Tabelle 4-355: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl)“ – weitere Untersuchungen 813
Tabelle 4-356: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 813
Tabelle 4-357: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 814
Tabelle 4-358: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 814
Tabelle 4-359: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 815
Tabelle 4-360: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 815
Tabelle 4-361: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 816
Tabelle 4-362: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 816
Tabelle 4-363: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 817
Tabelle 4-364: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 817
Tabelle 4-365: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl)“ – weitere Untersuchungen 818

Tabelle 4-366: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen . 818
Tabelle 4-367: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 819
Tabelle 4-368: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 819
Tabelle 4-369: Operationalisierung des Endpunktes „6MWT“ – weitere Untersuchungen (Register) 820
Tabelle 4-370: SMA-Register – Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 821
Tabelle 4-371: SMA-Register – Ergebnisse für die zwei Behandlungsphasen „6MWT bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen..... 821
Tabelle 4-372: SMArtCARE – Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 822
Tabelle 4-373: SMA-Register – Ergebnisse für „6MWT bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 822
Tabelle 4-374: SMA-Register – Ergebnisse für die zwei Behandlungsphasen „6MWT bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen 823
Tabelle 4-375: SMArtCARE – Ergebnisse für „6MWT bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse: *piecewise linear mixed-effects model*)“ – weitere Untersuchungen 823
Tabelle 4-376: Operationalisierung des Endpunktes „UE“ – weitere Untersuchungen (Register) 824
Tabelle 4-377: SMA-Register – Ergebnisse für „(S)UE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 825
Tabelle 4-378: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der SUE nach SOC und PT bei Typ 3 SMA“ – weitere Untersuchungen 826
Tabelle 4-379: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT bei Typ 3 SMA“ – weitere Untersuchungen 826
Tabelle 4-380: SMA-Register – Ergebnisse für „(S)UE bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen 828
Tabelle 4-381: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der SUE nach SOC und PT bei Erwachsenen“ – weitere Untersuchungen 828
Tabelle 4-382: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT bei Erwachsenen“ – weitere Untersuchungen 829
Tabelle 4-383: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 831
Tabelle 4-384: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 832
Tabelle 4-385: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 834

Tabelle 4-386: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich).... 836

Tabelle 4-387: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)..... 837

Tabelle 4-388: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)..... 838

Tabelle 4-389: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)..... 840

Tabelle 4-390: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)..... 841

Tabelle 4-391: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen..... 841

- Tabelle 4-392: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen..... 846

Tabelle 4-393: Operationalisierung des Endpunktes „6MWT“ – weitere Untersuchungen .. 847

Tabelle 4-394: Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich“ – weitere Untersuchungen 848

Tabelle 4-395: Ergebnisse für „Interaktionsterm Kohorte und Zeit aus indirektem Vergleich (Typ II Wald Chi-Quadrat Test)“ – weitere Untersuchungen 848

Tabelle 4-396: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)..... 849

Tabelle 4-397: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 858

Tabelle 4-398 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHERISH..... 893

Tabelle 4-399 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMBRACE – Teil 1 RCT..... 911

Tabelle 4-400 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Registerstudie nach RECORD-Statement..... 925

Tabelle 4-401 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SMArtCARE Register nach RECORD-Statement..... 937

Tabelle 4-402 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ISMAR-Register nach RECORD-Statement..... 945

Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für CuidAME Register nach RECORD-Statement..... 949

Tabelle 4-404 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHERISH..... 953

Tabelle 4-405 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMBRACE..... 964

Tabelle 4-406 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Register SMArtCARE, ISMAR und CuidAME..... 971

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 110

Abbildung 4-2: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 110

Abbildung 4-3: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 111

Abbildung 4-4: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 111

Abbildung 4-5: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 111

Abbildung 4-6: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 112

Abbildung 4-7: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 112

Abbildung 4-8: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 114

Abbildung 4-9: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 114

Abbildung 4-10: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 115

Abbildung 4-11: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 115

Abbildung 4-12: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 116

Abbildung 4-13: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 116

Abbildung 4-14: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 117

Abbildung 4-15: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 117

Abbildung 4-16: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 119
Abbildung 4-17: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 120
Abbildung 4-18: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 120
Abbildung 4-19: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 121
Abbildung 4-20: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 121
Abbildung 4-21: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 121
Abbildung 4-22: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 122
Abbildung 4-23: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 122
Abbildung 4-24: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC 138
Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Abbildung 4-26: Studiendesign CHERISH 197
Abbildung 4-27: Studiendesign EMBRACE 215
Abbildung 4-28: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ 237
Abbildung 4-29: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ 243
Abbildung 4-30: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ 248
Abbildung 4-31: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“ 253
Abbildung 4-32: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein“ 262
Abbildung 4-33: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird“ 266
Abbildung 4-34: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird“ 268

Abbildung 4-35: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“ 270
Abbildung 4-36: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird“ 272
Abbildung 4-37: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“ 275
Abbildung 4-38: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“ 279
Abbildung 4-39: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ 281
Abbildung 4-40: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“ 283
Abbildung 4-41: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ 285
Abbildung 4-42: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 3 SMA“ 288
Abbildung 4-43: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ 292
Abbildung 4-44: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ 294
Abbildung 4-45: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL – Schule/Kindergarten“ 325
Abbildung 4-46: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 4.0 Gesamtscore (Eltern)“ 339
Abbildung 4-47: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 3.0 Neuromuskuläre Erkrankungen (Eltern)“ 339
Abbildung 4-48: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 3.0 Kommunikation (Eltern) 340
Abbildung 4-49: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA– Schule/Kindergarten (Patienten)“ 356
Abbildung 4-50: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Kommunikation (Eltern)“ 370
Abbildung 4-51: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Neuromuskuläre Erkrankung (Eltern)“ 370
Abbildung 4-52: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0 (Eltern)“ 371
Abbildung 4-53: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) (Eltern)“ 371
Abbildung 4-54: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Körperlicher Bereich (Patienten)“ 387

Abbildung 4-55: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND – Bewegung“ 411
Abbildung 4-56: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND – Fortbewegung“ 411
Abbildung 4-57: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Sitzen/Spielen“ 420
Abbildung 4-58: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Bewegung“ 420
Abbildung 4-59: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Fortbewegung“ 421
Abbildung 4-60: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 3 SMA – Fortbewegung“ 429
Abbildung 4-61: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ 433
Abbildung 4-62: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 2 SMA“ 435
Abbildung 4-63: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 3 SMA“ 437
Abbildung 4-64: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ 439
Abbildung 4-65: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 440
Abbildung 4-66: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 440
Abbildung 4-67: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 441
Abbildung 4-68: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 441
Abbildung 4-69: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 442
Abbildung 4-70: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 442
Abbildung 4-71: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ 448
Abbildung 4-72: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 2 SMA“ 451
Abbildung 4-73: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 3 SMA“ 454
Abbildung 4-74: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ 457

Abbildung 4-75: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 460

Abbildung 4-76: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 460

Abbildung 4-77: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 461

Abbildung 4-78: Meta-Analyse Typ 2 SMA zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 461

Abbildung 4-79: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio 462

Abbildung 4-80: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 462

Abbildung 4-81: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“.. 467

Abbildung 4-82: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ 471

Abbildung 4-83: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ 476

Abbildung 4-84: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ 480

Abbildung 4-85: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ . 484

Abbildung 4-86: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT** 493

Abbildung 4-87: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT** 495

Abbildung 4-88: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT** 497

Abbildung 4-89: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE bei Typ 2 SMA“ 499

Abbildung 4-90: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis UEs bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ 508

Abbildung 4-91: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“ 512

Abbildung 4-92: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ 519

Abbildung 4-93: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ 528

Abbildung 4-94: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE bei Typ 3 SMA“ 530
Abbildung 4-95: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 3 SMA“ 554
Abbildung 4-96: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“ 592
Abbildung 4-97: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ 613
Abbildung 4-98: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 649
Abbildung 4-99: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 649
Abbildung 4-100: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 650
Abbildung 4-101: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 650
Abbildung 4-102: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 651
Abbildung 4-103: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 651
Abbildung 4-104: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 652
Abbildung 4-105: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 653
Abbildung 4-106: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 653
Abbildung 4-107: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 653
Abbildung 4-108: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 654
Abbildung 4-109: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 654
Abbildung 4-110: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 655
Abbildung 4-111: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 655

Abbildung 4-112: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 656

Abbildung 4-113: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 656

Abbildung 4-114: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 656

Abbildung 4-115: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 657

Abbildung 4-116: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 657

Abbildung 4-117: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 658

Abbildung 4-118: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 658

Abbildung 4-119: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 659

Abbildung 4-120: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt“ 663

Abbildung 4-121: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE“ 668

Abbildung 4-122: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ 670

Abbildung 4-123: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT 672

Abbildung 4-124: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE bei Typ 2 SMA“ 674

Abbildung 4-125: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ 677

Abbildung 4-126: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ 680

Abbildung 4-127: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE bei Typ 3 SMA“ 683

Abbildung 4-128: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE“ 689

Abbildung 4-129: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 698

Abbildung 4-130: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 698
Abbildung 4-131: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 699
Abbildung 4-132: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 699
Abbildung 4-133: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 700
Abbildung 4-134: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 700
Abbildung 4-135: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 701
Abbildung 4-136: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 701
Abbildung 4-137: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 702
Abbildung 4-138: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 702
Abbildung 4-139: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR 703
Abbildung 4-140: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR 703
Abbildung 4-141: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Alter bei Screening 726
Abbildung 4-142: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Krankheitsdauer 727
Abbildung 4-143: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Alter bei Screening 734
Abbildung 4-144: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Krankheitsdauer 735
Abbildung 4-145: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register) 778
Abbildung 4-146: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich) 835
Abbildung 4-147: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC 848

Abbildung 4-148: Patientenfluss der Studie CHERISH 910
Abbildung 4-149: Patientenfluss der Studie EMBRACE - RCT 924
Abbildung 4-150: Patientenfluss SMArtCARE 934
Abbildung 4-151: Patientenfluss ISMAR 935
Abbildung 4-152: Patientenfluss CuidAME 936

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEND	Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BSC	Best Supportive Care
CDF	Cumulative-Distribution-Function
CGI	Clinical Global Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trial Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IES	Interim Efficacy Set
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
IRR	Incidence Rate Ratio
ISMAR	italienische Register International SMA Consortium Registry
ITT	Intention-to-treat
IXRS	Interactive Voice/Web – Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LP	Lumbalpunktion
LS	least squares
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGRSG	Multicentre Growth Reference Study
MMRM	Mixed Effects Model with Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
6MWT	Six Minute Walk Test
NA	not available
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per-Protocol-Set
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RULM	Revised Upper Limb Module
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SOC	System Organ Class
STROBE	Strenghtening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULM	Upper Limb Module
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Nusinersen erhielt von der European Medicines Agency am 2. April 2012 den Orphan Drug Status und wurde am 30.05.2017 zugelassen [2]. Am 21. Dezember 2017 bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens wie folgt [3]:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:
Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:
Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:
Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:
Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

Am 29.06.2020 wurde Biogen nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Grenze auf Basis der VerfO Kapitel 5 §12 Nummer 2 aufgefordert gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 ein neues vollständiges Dossier einzureichen [4].

Das vorliegende Dossier belegt und beschreibt das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen bei der Behandlung der 5q-assoziierten SMA.

Aufgrund der umfangreichen verfügbaren Evidenz zu Nusinersen aus fünf klinischen Studien ENDEAR, CHERISH, EMBRACE, NURTURE und SHINE sowie von Daten aus krankheitsspezifischen SMA-Registerdaten wird Modul 4A in vier Teilen beschrieben:

Modul 4 A.1: Daten zur infantilen SMA, Typ 1, ≤ 2 *SMN2*-Kopien
(ENDEAR-Studie sowie Meta-Analyse mit der Studie EMBRACE)

Modul 4 A.2: Daten zu SMA mit späterem Krankheitsbeginn Typ 2, Typ 3, Typ 4, Adulte, ≥3 *SMN2*-Kopien
(CHERISH-Studie, EMBRACE-Studie, Meta-Analysen, Register, indirekter Vergleich)

Modul 4 A.3: Daten zu präsymptomatisch behandelten SMA-Patienten
(NURTURE-Studie, indirekter Vergleich)

Modul 4 A.4: Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zur infantilen SMA Typ 1 und SMA mit späterem Krankheitsbeginn Typ 2 und Typ 3 (SHINE-Studie)

Tabelle 4-1und Tabelle 4-2 geben einen Überblick über die in diesem Modulteil vorgelegten Studien- sowie Registerdaten (fett markiert).

Tabelle 4-1: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen

	Gesamtpopulation 5q-assoziierte SMA			
	Präsymptomatische SMA (Nusinersen NURTURE vs. BSC ENDEAR)			
Analog ICD-10	Infantil (ENDEAR EMBRACE)	**Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, Register, indirekter Vergleich)**		
Typen	Typ 1 (ENDEAR, EMBRACE Meta-Analysen, SHINE)	**Typ 2 (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen,** SHINE)	**Typ 3 (CHERISH, Register, indirekter Vergleich,** SHINE)	**Typ 4 (Register)**
BSC = Best Supportive Care, ICD = International Classification of Diseases, SMA = Spinale Muskelatrophie				

Tabelle 4-2: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und *SMN2*-Kopien

	Gesamtpopulation 5q-assoziierte SMA	
	Präsymptomatische SMA (Nusinersen NURTURE vs. BSC ENDEAR)	
Analog ICD-10	Infantil (ENDEAR EMBRACE)	**Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, Register, indirekter Vergleich)**
***SMN2*-Kopien[1]**	≤ 2 Kopien (ENDEAR, EMBRACE Meta-Analysen)	**≥ 3 Kopien (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen)**
BSC = Best Supportive Care, ICD = International Classification of Diseases, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron [1] Vereinfachte Darstellung: eine eindeutige Zuordnung der *SMN2*-Kopien ist nicht möglich.		

Im vorliegenden Dossierteil Modul 4 A.2 wird der Zusatznutzen von Nusinersen bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn belegt.

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

Datenquellen

Die Evidenz für die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-assoziierter SMA wird ausführlich in den entsprechenden Modulteilen 4 A.1 – A.4 dargestellt. Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn beruht die dargestellte Evidenz zum Zusatznutzen von Nusinersen auf der

Phase-III-Zulassungsstudie CHERISH (CS4) und der Studie EMBRACE (232SM202) sowie Daten aus drei europäischen Registern (Modul 4 A.2). Die beiden Studien waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Parallelgruppenstudien, welche sich auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren ließen. Als Datenquelle dienen aufgrund eines erzielten Wirksamkeitsnachweises der finale Datenschnitt der frühzeitig beendeten Studie vom 03. März 2017 (CHERISH, finaler Ergebnisbericht: 05. Juni 2018). Patienten, die nicht an der Studie CHERISH teilnehmen konnten, wurden in die Auffangstudie EMBRACE (Meta-Analyse in Modul 4 A.2 erfasst) randomisiert.

Aus den krankheitsspezifischen SMA-Registern SMArtCARE, ISMAR und CuidAME werden zusätzliche vom G-BA geforderte Daten zum Datenschnitt 15. Juli 2020 vorgelegt. Die Daten wurden durch das Department of Health Sciences, University of Genoa, Italien unabhängig ausgewertet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Nusinersen und sind in Tabelle 4-40 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

Darstellung zusätzlicher Subpopulationen

Gemäß den tragenden Gründen der Bewertung des G-BA aus dem Jahr 2017 besteht die Vermutung, dass die CHERISH Studie sowohl Patienten mit 5q-SMA vom Typ 2 SMA und Typ 3 SMA enthält [5].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher die ITT-Population in Typ 2 SMA und Typ 3 SMA aufgeteilt. Die Aufteilung und Definition orientierte sich hierbei an international publizierten Klassifikationen [6-8]. Demnach sind Kinder mit SMA, welche die Fähigkeit zu stehen und gehen erreicht haben und 3 bis 4 *Survival of Motor Neuron 2* (*SMN2)*-Kopien besitzen als Typ 3 SMA-Patienten anzusehen. Dies wird auch durch einen umfangreichen aktuellen Review der letzten 25 Jahre SMA-Forschung von Wirth et al. (2020) und ein Konsens-Manuskript von Kirschner et al. (2020) gestützt [9; 10]. Wirth et al. sprechen von einer geänderten SMA Klassifikation, die zwischen *Nonsitters*, *Sitters* und *Walkers* unterscheidet. Es besteht zudem ein großer Überlappungsbereich zwischen der historischen Typen-Klassifikation, der motorischen Funktion und den *SMN2*-Genkopien.
Kirschner et al. (2020) schlussfolgern, dass die SMA-Typen allein nicht ausreichen, die Patientenpopulation zu beschreiben, sondern dass die Erkrankung ein Kontinuum darstellt.

Im folgenden Abschnitt werden zusammenfassend die Ergebnisse der ITT-Population (Abschnitt 4.1.1, 42 Patienten in der BSC-Gruppe und 84 Patienten in der Nusinersen-Gruppe), der Typ 2 SMA-Population (Abschnitt 4.1.2, 32 Patienten in der BSC-Gruppe und 74 Patienten in der Nusinersen-Gruppe) und der Typ 3 SMA-Population (Abschnitt 4.1.3, 10 Patienten in der BSC-Gruppe und 10 Patienten in der Nusinersen-Gruppe) sowie Meta-Analysen gemäß

Typeneinteilung als auch *SMN2*-Kopienzahl dargestellt. Dies dient zum Nachweis der durch den G-BA geforderten Evidenz, stellt aber nicht zwingend die durch medizinische Fachexperten relevante Einteilung dieses Patientenkollektivs der SMA dar.

4.1.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn (ITT) (CHERISH-Studie)

Methodik der CHERISH (CS4)-Studie

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

Die in diesem Abschnitt vorgelegte ITT-Analyse zeigt die Ergebnisse von 42 Patienten in der BSC-Gruppe und 84 Patienten in der Nusinersen-Gruppe. Patienten mussten bei Screening 2 bis 12 Jahre alt sein und eine genetisch dokumentierte 5q-SMA aufweisen. Patienten konnten zum Zeitpunkt des Screenings frei sitzen, jedoch nicht frei gehen. Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

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

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Beurteilung motorischer Parameter:

A. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)
B. Motorische Meilensteine gemäß World Health Organization (WHO)
C. Revised Upper Limb Module (RULM)-Test

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand

A. des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) beurteilt.

Die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten wurde anhand

B. der Veränderung des Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND) evaluiert.

Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheit erfolgt die Erfassung von:

A. Hospitalisierungen
B. Schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen
C. Unerwünschten Ereignisse (UEs)
D. Therapieabbrüche aufgrund von UEs
E. Schwerwiegende UEs (SUEs)

Sensitivitätsanalysen

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

Subgruppenanalysen

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) und der VerfO des G-BA beschrieben [11; 12]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die randomisierte Studie CHERISH der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte kann ebenfalls von keiner relevanten Verzerrung ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wurde ebenfalls durch den G-BA 2017 [5] als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse über den gesamten Studienzeitraum erfolgt in Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-9.

Mortalität

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

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität			
Todesfälle	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Zusatznutzen nicht belegbar
Zeit bis zum Tod	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Zusatznutzen nicht belegbar
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT			

Innerhalb der CHERISH-Studie verstarb kein Patient (Tabelle 4-3).

Morbidität

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Morbidität

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 26 vs. 57 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,16 [1,260; 3,705] p = 0,0051	Signifikante und klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis zum HFMSE-Responder	65,4 [26,1; NA] vs. 24,1 [23,9; 38,7] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,66 [1,568; 4,527] p = 0,0003	Unter Nusinersen zeigte sich eine um den Faktor 2,66 höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -0,68 (4,726) vs. 3,79 (4,655) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 0,95 [0,56; 1,338]	Klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO	Zu Tag 456 5 vs. 15 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 3,25 [0,769; 13,743] p = 0,1091	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 1,43 [0,593; 3,460] p = 0,4249	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,18 (0,528) vs. 0,23 (0,496) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 0,81 [0,379; 1,251]	Klinisch relevant mehr neue motorische Meilensteine gemäß WHO pro Patient nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 1,03 (3,492) vs. 3,95 (4,661) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 0,67 [0,294; 1,055]	Klinisch relevante Verbesserung der Armfunktion gemessen anhand des RULM nach 15-monatiger Nusinersen-Therapie.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization

Die signifikanten Ergebnisse der Studie CHERISH werden im Folgenden beschrieben.

Der validierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [13]. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als konservativer Ansatz betrachtet und ist klinisch relevant, da Studien gezeigt haben, dass die überwiegende Mehrheit der Patientenvariabilität innerhalb von +/- 2 Punkten liegt [14].

Für **HFMSE-Responder** liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Nusinersen-Behandlung vor. Daraus lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.
Für den Vergleich von Baseline zu Monat 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,16-mal höher als unter BSC (p = 0,0051) (Tabelle 4-4).
Bei Patienten unter Nusinersen zeigte sich zudem eine verkürzte Zeit bis zum Erreichen der Response-Schwelle. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR = 2,66; p = 0,0003). Daraus lässt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.
Die Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline unterstützt die Daten der Responderanalyse. Die motorischen Fähigkeiten hatten sich von Baseline zu Monat 15 zugunsten von Nusinersen klinisch relevant verbessert (Monat 15: Hedges' g 95 % KI [0,56; 1,338]). Das Konfidenzintervall des Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Daraus lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Die **Kriterien der WHO** dienen der Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren. Motorische Meilensteine sind „Freies Sitzen", „Krabbeln", „Stehen mit Unterstützung", „Freies Stehen", „Gehen mit Unterstützung", sowie „Freies Gehen" [15; 16].
Für den Endpunkt Häufigkeit motorischer Meilensteine pro Patient liegt eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Monat 15 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen (Hedges' g 95 % KI [0,379; 1,251]). Hieraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Beim **RULM** handelt es sich um ein validiertes Testverfahren zur Beurteilung der Armfunktion (z. B. ein Glas zum Mund zu heben oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen) bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.
Für die Veränderung des RULM-Scores liegt eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Die Behandlung mit Nusinersen führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu BSC und die Armfunktion der Patienten wurde demnach erhöht. Der Behandlungsunterschied von Baseline zu Monat 15 war klinisch relevant besser unter Nusinersen (Monat 15: Hedges' g 95 % KI [0,294; 1,055]). Ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** wird abgeleitet.

Lebensqualität

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung zu Baseline PedsQL – Patienten[1]	Zu Tag 456 Schule/Kindergarten (PedsQL 4.0) -17,50 (11,990) vs. 1,46 (17,005) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 16,24 [1,793; 30,684] p = 0,0462 Hedges' g^2: 1,14 [0,006; 2,268]	Die Kinder zeigen im Bereich Schule/Kindergarten unter Nusinersen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Unter BSC nimmt diese ab.	Die Rücklaufquote beträgt 63 % und 57 % unter BSC und Nusinersen. Die Ergebnisse werden daher unterstützend dargestellt.
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern[1]	Zu Tag 456 Gesamtscore (PedsQL 4.0) -6,14 (11,113) vs. -1,04 (10,363) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 4,65 [0,926; 8,368] p = 0,0220 Hedges' g^2: 0,48 [0,099; 0,856]	Die Eltern bestätigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität anhand des PedsQL Gesamtscores 4.0.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern[1]	Zu Tag 456 Neuromuskuläre Erkrankung (PedsQL 3.0) -8,98 (10,885) vs. -2,39 (13,091) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 5,86 [1,309; 10,408] p = 0,0175 Hedges' g^2: 0,53 [0,151; 0,904]	Die Eltern bestätigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in Bezug auf die neuromuskuläre Erkrankung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung zu Baseline ACEND[1]	Zu Tag 456 Domäne 3 – Bewegung -4,19 (19,451) vs. 4,72 (16,490) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 10,77 [4,033; 17,502] p = 0,005 Hedges' g^2: 0,51 [0,13; 0,881]	Klinisch relevante Verbesserung der Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten in dem Bereich Bewegung unter Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Veränderung zu Baseline ACEND[1]	Zu Tag 456 Domäne 4 – Fortbewegung -6,48 (9,229) vs. 1,22 (13,994) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g^2: 0,61 [0,228; 0,985]	Klinisch relevante Verbesserung der Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten in dem Bereich Fortbewegung unter Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**

[1] Es werden nur die signifikanten bzw. klinisch relevanten Domänen des PedsQL bzw. ACEND dargestellt. Ergebnisse zu allen Domänen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6.

[2] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = (least squares) Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SD = Standard Deviation

Um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen von Kindern (einschließlich Kindern mit SMA) zu quantifizieren, kann der **PedsQL** herangezogen werden [17]. Es existiert zusätzlich ein Fragebogen für die Eltern. Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden Bereichen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schule/Kindergarten (5 Items). Der PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) beinhaltet 25 Items und ergänzt die allgemeinen Skalen das PedsQL 4.0, beide werden in diesem Dossierteil vorgelegt. Das neuromuskuläre Modul wurde speziell für die Beurteilung der Patientenwahrnehmung von krankheitsrelevanten Tätigkeiten entwickelt. Die 25-Item-Skala umfasst drei Subskalen: (1) neuromuskuläre Erkrankung des Kindes (17 Items zu Krankheitsfortschritt und assoziierten Symptomen), (2) Kommunikation (3 Items zur Kommunikationsfähigkeit der Patienten mit Ärzten und Anderen bzgl. ihrer Erkrankung) und (3) Möglichkeiten der Familie (5 Items zu finanzieller und sozialer Unterstützung). Für Kinder von 2 – 4 Jahren ist ausschließlich ein Elternfragebogen vorhanden [18; 19].

Die Belastung der Patienten war statistisch signifikant niedriger bei Patienten mit Nusinersen-Behandlung versus BSC (Monat 15 – Schule/Kindergarten: LS MD: 16,24 [1,793; 30,684] p = 0,0462; Hedges' g: 1,14 [0,006; 2,268]). Aufgrund der geringen Rücklaufquote wird auf eine Ableitung des Zusatznutzens verzichtet. Die Daten zeigen aber die Verbesserung der Lebensqualität bei Kindern mit späterem Krankheitsbeginn.

Bei der Beurteilung durch die Eltern zeigte sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei der Betrachtung der Verbesserung des Gesamtscores 4.0 (LS MD: 4,65 [0,926; 8,368] p = 0,0220; Hedges' g: 0,48 [0,099; 0,856]). Zudem wiesen die Kinder eine Verbesserung in Beurteilung der neuromuskulären Erkrankung auf. Der **Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar**, **Wahrscheinlichkeit: Hinweis** (LS MD: 5,86 [1,309; 10,408] p = 0,0175; Hedges' g: 0,53 [0,151; 0,904])

Um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen von Kindern (einschließlich Kindern mit SMA) auf die Eltern/Erziehungsberechtigten zu quantifizieren, kann der ACEND herangezogen werden [17]. Es werden die sieben Domänen Essen/Körperpflege/Ankleiden, Sitzen/Spielen, Bewegung, Fortbewegung, Zeit, Gefühle und Finanzielles erhoben.

Für die Veränderung des **ACEND** liegt eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Die Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten war statistisch signifikant niedriger bei Patienten mit Nusinersen-Behandlung versus BSC (Monat 15 – Fortbewegung: Hedges' g Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2) (Tabelle 4-5). Daraus lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: Hospitalisierungen			
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,28 [0,144; 0,544] vs. 0,11 [0,056; 0,208] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 0,38 [0,153; 0,968] p = 0,0425	Signifikanter Unterschied in der Rate der Hospitalisierungen zwischen Nusinersen und BSC.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,39 [0,162; 0,958] p = 0,0399	Das Risiko unter Nusinersen hospitalisiert zu werden, war signifikant geringer.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse			
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,25 [0,113; 0,554] vs. 0,11 [0,053; 0,222] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 0,43 [0,150; 1,254] p = 0,1230	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,42 [0,160; 1,098] p = 0,0767	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available			

Häufigkeit von Hospitalisierungen

Für die Häufigkeit von Hospitalisierungen sowie für die Zeit bis zu einer Hospitalisierung liegt eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC eine statistisch signifikant geringere Rate an Hospitalisierungen unter Nusinersen ($p = 0,0425$). Das Risiko unter Nusinersen hospitalisiert zu werden, war ebenfalls signifikant geringer ($p = 0,0399$). Dies ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Im Hinblick auf schwerwiegende respiratorische Ereignisse ergaben sich Effekte zugunsten von Nusinersen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: UEs			
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UEs	100 vs. 93 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,93 [0,872; 1,001] p = 0,0547	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum UE	3,3 [1,1; 11,6] vs. 0,4 [0,3; 1,9] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 1,12 [0,766; 1,635] p = 0,5619	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit: UEs nach SOC[1]			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**	12 vs. 31 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,60 [1,076; 6,284] p = 0,0338	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Dies liegt in der LP-Verabreichung begründet.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Erkrankungen des Nervensystems**	17 vs. 36 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,14 [1,028; 4,467] p = 0,0420	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden Erkrankungen des Nervensystems. Dies liegt in der LP-Verabreichung begründet.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**	NA [65,7; NA] vs. NA [65,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 3,01 [1,148; 7,869] p = 0,0250	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zu erleiden. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Erkrankungen des Nervensystems**	NA [NA; NA] vs. NA [65,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,48 [1,048; 5,651] p = 0,0315	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen Erkrankungen des Nervensystems zu erleiden. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Sicherheit: UEs nach PT[1]			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Rückenschmerzen**	0 vs. 25 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 21,75 [1,350; 350,552] p = 0,0299	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden bedingt durch die Lumbalpunktion Rückenschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Kopfschmerzen**	7 vs. 29 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 4,00 [1,277; 12,528] p = 0,0173	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden bedingt durch die Lumbalpunktion Kopfschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Gelenkkontraktur**	17 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,29 [0,089; 0,922] p = 0,0361	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für Gelenkkontraktur.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	19 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,25 [0,080; 0,783] p = 0,0173	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Kopfschmerzen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 4,44 [1,334; 14,800] p = 0,0151	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen Kopfschmerzen zu erleiden. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Gelenkkontraktur**	NA [NA; NA] vs. 67,1 [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,28 [0,081; 0,969] p = 0,0444	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen Gelenkkontraktur zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,21 [0,061; 0,701] p = 0,0113	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen für Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Erbrechen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,83 [1,072; 7,442] p = 0,0357	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich jedoch ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen zu erbrechen. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LP = Lumbalpunktion, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Im Hinblick auf die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen (UEs) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

UEs nach System Organ Class (SOC)

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UEs bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm zeigte sich ein Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen. Es lag ein signifikant erhöhtes Risiko für UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen vor, die mit der Verabreichung von Nusinersen mittels LP zusammenhängen ($p = 0,0250$).

Hinsichtlich der Risken in Bezug auf Erkrankungen des Nervensystems waren die Effekte lediglich geringfügig. Der höhere Prozentsatz der Nusinersen-Patienten, bei denen Erkrankungen des Nervensystems auftraten (36 % gegenüber 17 %), liegt in einem höheren Anteil an Nusinersen-Patienten mit Kopfschmerzen begründet (29 % der gegenüber 7 %), die mit der Lumbalpunktion in Verbindung stehen können. Die anderen Ereignisse innerhalb dieser SOC, die bei einem höheren Anteil an Nusinersen-Patienten gemeldet wurden, waren Schwindelgefühl, Myoklonus und Sprechstörung (1 % gegenüber 0 %) [20].

UEs nach Preferred Term (PT)

Es lag ein signifikant erhöhtes Risiko für LP-bedingte Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Erbrechen vor ($p = 0,0299$ bzw. $p = 0,0173$). Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen (oder eine Kombination dieser Ereignisse) sind bekannte Komplikationen nach einer LP [21; 22].

Gelenkkontraktur traten signifikant seltener bei Nusinersen-Patienten auf ($p = 0,0361$). Zudem war die Wahrscheinlichkeit für Kontrakturen der Gelenke signifikant unter Nusinersen verringert ($p = 0,0444$). Es wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** zeigte sich bei der Verringerung von Pneumonien unter Nusinersen-Therapie ($p = 0,0173$). Zudem war die Wahrscheinlichkeit für Pneumonien signifikant unter Nusinersen verringert ($p = 0,0113$). Im Gegensatz zu ENDEAR-Patienten (siehe Modul 4 A.1) traten demnach Pneumonien bei CHERISH-Patienten signifikant geringer auf.

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC			
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Erkrankungen des Nervensystems**	14 vs. 32 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,25 [1,008; 5,024] p = 0,0479	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden milde Erkrankungen des Nervensystems. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Erkrankungen des Nervensystems**	NA [NA; NA] vs. NA [65,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,60 [1,068; 6,312] p = 0,0352	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen milde Erkrankungen des Nervensystems zu erleiden. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT			
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Rückenschmerzen**	0 vs. 20 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 17,71 [1,091; 287,434] p = 0,0433	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden, bedingt durch die Lumbalpunktion, milde Rückenschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Kopfschmerzen**	7 vs. 25 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 3,50 [1,106; 11,072] p = 0,0330	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden, bedingt durch die Lumbalpunktion, milde Kopfschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Infektion der oberen Atemwege**	45 vs. 26 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,58 [0,355; 0,945] p = 0,0286	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für milde Infektionen der oberen Atemwege.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Erbrechen**	10 vs. 26 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,75 [1,013; 7,467] p = 0,0472	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen leiden an mildem Erbrechen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Kopfschmerzen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 3,79 [1,126; 12,740] p = 0,0314	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen, bedingt durch die Lumbalpunktion, milde Kopfschmerzen zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Infektion der oberen Atemwege**	NA [51,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,54 [0,288; 0,993] p = 0,0474	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen eine milde Infektion der oberen Atemwege zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Erbrechen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 3,20 [1,096; 9,324] p = 0,0334	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen mildes Erbrechen zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	17 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,29 [0,089; 0,922] p = 0,0361	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für moderate Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,23 [0,066; 0,806] p = 0,0216	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen moderate Pneumonien zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	19 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,25 [0,080; 0,783] p = 0,0173	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für moderate oder schwere Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,21 [0,061; 0,701] p = 0,0113	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen moderate oder schwere Pneumonien zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Milde unerwünschte Ereignisse hinsichtlich von Erkrankungen des Nervensystems waren statistisch signifikant unter Nusinersen-Therapie erhöht (p = 0,0479 bzw. p = 0,0352).

Hinsichtlich der Risken in Bezug auf Erkrankungen des Nervensystems waren die Effekte lediglich geringfügig. Der höhere Prozentsatz der Nusinersen-Patienten, bei denen Erkrankungen des Nervensystems auftraten, liegt wiederrum an einem höheren Anteil an Nusinersen-Patienten mit LP-bedingten Kopfschmerzen und Erbrechen [20].

UEs gemäß Schweregrad nach PT

Die Wahrscheinlichkeit milder Kopfschmerzen war statistisch signifikant unter Nusinersen-Therapie erhöht (p = 0,0314). Es besteht ein Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen. Effekte zuungunsten von Nusinersen bei Rückschmerzen und Erbrechen, sowie die Effekte zugunsten von Nusinersen bei milden Infektionen der oberen Atemwege waren zwar statistisch signifikant, aber in ihrem Ausmaß lediglich geringfügig.

Hinsichtlich der Verringerung der Anzahl von moderaten Pneumonien war eine geringfügige, jedoch signifikante (p = 0,0361) Änderung zugunsten von Nusinersen zu sehen. Unter Nusinersen zeigte sich ein signifikant (p = 0,0216) geringeres Risiko an moderaten Pneumonien zu erkranken, es lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten. Bei moderaten oder schweren Pneumonien war der signifikante Effekt deutlicher ausgeprägt und es zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** unter einer Therapie mit Nusinersen (p = 0,0173 bzw. p = 0,0113).

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (Therapieabbrüche)

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Sicherheit: Therapieabbrüche		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.	Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT, UE = unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-10: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CHERISH (ITT) – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: SUEs			
Anzahl der Patienten mit SUEs	29 vs. 17 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,58 [0,297; 1,147] p = 0,1183	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum SUE	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,56 [0,256; 1,209] p = 0,1387	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar

CHERISH **ITT** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: SUEs nach SOC[1]			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	26 vs. 12 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,45 [0,210; 0,984] p = 0,0453	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,41 [0,172; 0,971] p = 0,0427	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Sicherheit: SUEs nach PT[1]			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	14 vs. 2 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,17 [0,035; 0,791] p = 0,0241	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende Pneumonien	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,13 [0,026; 0,676] p = 0,0150	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen eine schwerwiegende Pneumonie zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.11

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LP = Lumbalpunktion, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Im Hinblick auf die Gesamtrate von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs oder die Gesamtrate an schwerwiegenden UEs (SUEs) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

SUEs nach SOC

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten unter Nusinersen signifikant geringer auf (p = 0,0453). Die Wahrscheinlichkeit von SUEs dieser SOC war ebenfalls signifikant niedriger (p = 0,0427). Es zeigt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

SUEs nach PT

Schwerwiegende Pneumonien traten unter Nusinersen signifikant geringer auf (p = 0,0241). Die Wahrscheinlichkeit von SUEs dieses PT war ebenfalls signifikant niedriger (p = 0,0150). Es zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen**.

Sensitivitätsanalysen

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

Subgruppenanalysen

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

Es werden nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend beschrieben, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest p < 0,05, Abschnitt 4.3.1.3.2.). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich im Anhang 4-G.

Für das Merkmal **Alter bei Screening** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 92, Zeit bis zum HFMSE-Responder und Veränderung des PedsQL zu Tag 169 im sozialen Bereich des PedsQL (Eltern) und beim ACEND (Domäne 4 – Fortbewegung) zu Tag 456 (Monat 15). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern im Alter < 6 Jahren bei Screening für die Anzahl der HFMSE-Responder (Tag 92), für die Zeit bis zum HFMSE-Responder und für die Veränderung zu Baseline beim ACEND (zu Tag 456 in der Domäne 4 – Fortbewegung) beobachtet werden, sowie für Patienten mit einem Alter ≥ 6 Jahren im sozialen Bereich des PedsQL (Eltern).

Für das Merkmal **Krankheitsdauer** ergab sich eine Effektmodifikation für die Endpunkte Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 274, 365 sowie 456, Zeit bis zum HFMSE-Responder,

Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Tag 274, 365 sowie 456, Veränderung des RULM-Scores zu Tag 274, 365 sowie 456, Veränderung des PedsQL (Eltern) zu Tag 169 beim körperlichen Bereich und beim ACEND zu Tag 169 (Domäne 2 – Sitzen/Spielen) und Tag 456 (Domäne 4 – Fortbewegung). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate bei den HFMSE-Endpunkten, dem RULM-Score und für die Domäne 4 – Fortbewegung des ACEND (Tag 456) beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Die Domäne 2 – Sitzen/Spielen des ACEND an Tag 169 zeigte keine statistische Signifikanz.

Für das Merkmal **Geografische Region** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt Veränderung des HFMSE-Scores (Tag 365) bzw. des ACEND-Scores (Domäne 4 – Fortbewegung, Tag 456). Ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Patienten aus Nordamerika zum Zeitpunkt 365 Tage der Veränderung des HFMSE zu Baseline beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus Europa und dem Asien-Pazifik-Raum oder den Zeitpunkt 169 Tage kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geschlecht** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Veränderung des RULM-Scores (zu Tag 274 und 456) und bei den Möglichkeiten der Familien zu Tag 92 beim PedsQL (Eltern). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei männlichen Patienten beim RULM-Score beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für weibliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Zudem deutet auch der Wirkmechanismus von Nusinersen nicht darauf hin, dass Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestehen könnten.

Eine abschließende Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen war aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate) [23].

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

Die CHERISH-Studie ist trotz eines späteren Therapieeinsatzes als versorgungsrelevant anzusehen, da signifikante Vorteile durch eine Nusinersen-Therapie deutlich wurden (Tabelle 4-11). In der Auswertung zeigte sich in der ITT-Population ein Zusatznutzen für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit folgenden Endpunkten.

Tabelle 4-11: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (ITT)

CHERISH (ITT)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Gesamtscore [PedsQL 4.0], Neuromuskuläre Erkrankung [PedsQL 3.0]), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung),
Sicherheit • Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine Verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Geringere Anzahl an Patienten mit Pneumonie, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Gelenkkontraktur, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater Pneumonie • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater oder schwerer Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Pneumonie • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
Sicherheit • Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen • Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen • Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen und verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Rückenschmerzen • Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von milden Kopfschmerzen

CHERISH (ITT)
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = Unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Nusinersen wird als Lumbalpunktion verabreicht, typische unerwünschte Ereignisse umfassen daher Kopf- und Rückenschmerzen sowie Erbrechen. Diese unerwünschten Ereignisse stehen den deutlichen Vorteilen in der Verbesserung der Motorik, Lebensqualität und den Verbesserungen hinsichtlich der Gelenkskontrakturen und Pneumonien entgegen.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität, geringer bis beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

4.1.2 Typ 2 SMA (CHERISH-Studie)

Die vorgelegte Analyse zu Typ 2 SMA-Patienten der CHERISH-Studie zeigt die Ergebnisse von 32 Patienten in der BSC-Gruppe und 74 Patienten in der Nusinersen-Gruppe.

Typ 2 SMA – Mortalität

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Mortalität

CHERISH – Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI]** **p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität			
Todesfälle	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum Tod	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, SMA = Spinale Muskelatrophie			

Es traten keine Todesfälle bei Typ 2 SMA-Patienten auf (Tabelle 4-12).

Typ 2 SMA – Morbidität

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Morbidität

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 25 vs. 53 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,12 [1,120; 4,021] p = 0,0210	Signifikante und klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis zum HFMSE-Responder	53,1 [24,1; NA] vs. 24,3 [23,9; 38,9] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,22 [1,252; 3,949] p = 0,0064	Es zeigte sich unter Nusinersen eine signifikant höhere Chance ein HFMSE-Responder zu sein.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -0,42 (4,520) vs. 3,36 (4,616) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 0,82 [0,388; 1,247]	Klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO	Zu Tag 456 6 vs. 14 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,16 [0,502; 9,314] p = 0,3007	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Zusatznutzen nicht belegbar
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 1,11 [0,414; 2,967] p = 0,8368	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Zusatznutzen nicht belegbar

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,16 (0,554) vs. 0,21 (0,491) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 0,72 [0,236; 1,203]	Klinisch relevant mehr neue motorische Meilensteine pro Patient nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 1,51 (3,342) vs. 3,70 (4,725) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 3,24 [1,76; 4,727] p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,078; 0,921]	Signifikante Verbesserung des RULM unter Nusinersen in Monat 15.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten; NA = not available, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization

Die signifikanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH werden im Folgenden beschrieben.

Für **HFMSE**-Responder liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor (Tabelle 4-13). Für den Vergleich von Baseline zu Monat 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,12-mal höher als unter BSC (p = 0,0210). Daraus wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.
Bei Typ 2 SMA-Patienten unter Nusinersen zeigte sich ähnlich wie bei der ITT-Population der CHERISH-Studie eine um den Faktor 2,22 höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR = 2,22; p = 0,0064). Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlicher Zusatznutzen**.
Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt auch hier die Daten der Responderanalyse. Es liegt ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied von Baseline zu Monat 15 vor (Hedges' g 95 % KI [0,388; 1,247]). Daraus lässt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Bei der Häufigkeit von **neuen motorischen Meilensteinen** pro Patient gemäß **WHO** zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung unter Nusinersen (Hedges' g 95 % KI [0,236; 1,203]). Es konnte ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gezeigt werden.

Die Behandlung mit Nusinersen führte zu einer signifikanten Verbesserung der Armfunktion gemessen anhand des **RULM**-Scores im Vergleich zu BSC. Der Behandlungsunterschied von Baseline zu Monat 15 war jedoch knapp nicht klinisch relevant (Hedges' g 95 % KI [0,078; 0,921]). Es zeigte sich dennoch ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Typ 2 SMA – Lebensqualität

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung zu Baseline PedsQL – Patienten[2]	Zu Tag 274 Schule/Kindergarten (PedsQL 4.0) -13,50 (14,534) vs. 7,08 (14,149) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 16,4 [1,859; 30,948] p = 0,0395 Hedges' g[1]: 1,39 [0,31; 2,48]	Klinisch relevante Verbesserung im Bereich Schule/Kindergarten zugunsten von Nusinersen. Patienten unter BSC zeigten eine starke Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 92 Kommunikation (PedsQL 3.0) 6,11 (19,320) vs. -10,86 (27,309) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: -17,33 [-26,642; -8,024] p = 0,0004 Hedges' g[1]: -0,67 [-1,104; -0,23]	Klinisch relevante Verschlechterung im Bereich Kommunikation unter Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 456 Gesamtscore (PedsQL 4.0) -6,27 (11,274) vs. -1,26 (10,756) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 4,93 [0,751; 9,102] p = 0,0299 Hedges' g[1]: 0,46 [0,032; 0,88]	Signifikante Verbesserung des PedsQL-Gesamtscores unter Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 456 Neuromuskuläre Erkrankung (PedsQL 3.0) -9,24 (10,731) vs. -2,56 (13,680) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 6,24 [1,057; 11,421] p = 0,0266 Hedges' g[1]: 0,51 [0,094; 0,936]	Signifikante Verbesserung im Bereich Neuromuskuläre Erkrankung unter Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 2 – Sitzen/Spielen -7,69 (18,824) vs. -0,55 (12,791) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 7,49 [1,726; 13,258] p = 0,0222 Hedges' g[1]: 0,48 [0,057; 0,897] Domäne 3 – Bewegung -5,55 (18,430) vs. 3,89 (17,017) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 11,72 [4,194; 19,239] p = 0,0055 Hedges' g[1]: 0,54 [0,116; 0,958] Domäne 4 – Fortbewegung -5,33 (10,034) vs. 1,30 (13,079) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 8,59 [3,375; 13,799] p = 0,0027 Hedges' g[1]: 0,54 [0,116; 0,958]	Signifikante Verbesserung in den Bereichen Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. [2] Es werden nur die signifikanten bzw. klinisch relevanten Domänen des PedsQL und ACEND dargestellt. Ergebnisse zu allen Domänen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie			

Bei der Betrachtung des **PedsQL** zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung im Bereich Schule/Kindergarten zugunsten von Nusinersen. Patienten unter BSC zeigten eine starke Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
Bei der Beurteilung durch die Eltern ergaben sich Effekte zuungunsten von Nusinersen hinsichtlich der Kommunikation an Tag 92 mit einem Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen. Dieser verschwindet aber wieder an den darauffolgen Studienbesuchen. Bei der Beurteilung der neuromuskulären Erkrankung und des PedsQL 4.0 Gesamtscores ergaben sich positive Effekte einer Nusinersen-Therapie. Der **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ist **nicht quantifizierbar.**

Es zeigte sich ein Effekt zugunsten von Nusinersen in den Bereichen Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung im **ACEND**, jedoch war dieser nicht klinisch relevant. Der **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ist demnach **nicht quantifizierbar** (Tabelle 4-14).

Typ 2 SMA – Sicherheit

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: Hospitalisierungen			
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,33 [0,158; 0,708] vs. 0,11 [0,056; 0,226] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 0,34 [0,121; 0,935] p = 0,0367	Signifikanter Behandlungsvorteil unter Nusinersen in der Rate der Hospitalisierungen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,34 [0,129; 0,909] p = 0,0315	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen hospitalisiert zu werden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse			
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,32 [0,132; 0,750] vs. 0,11 [0,053; 0,239] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 0,36 [0,114; 1,132] p = 0,0803	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,32 [0,113; 0,919] p = 0,0343	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen schwerwiegende respiratorische Ereignisse zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten; NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Typ 2 SMA – Hospitalisierungen

Für die Häufigkeit von Hospitalisierungen liegt eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen bei Typ 2 SMA-Patienten vor. In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Nusinersen und BSC eine statistisch signifikant geringere Rate an Hospitalisierungen unter Nusinersen (p = 0,0367). Das Risiko unter Nusinersen hospitalisiert zu werden, war ebenfalls signifikant geringer (p = 0,0315). Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Typ 2 SMA – Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Für die Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen liegt eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen bei Typ 2 SMA-Patienten vor.

Es zeigt sich ein signifikant (p = 0,0343) geringeres Risiko unter Nusinersen schwerwiegende respiratorische Ereignisse zu erleiden. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: UEs			
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE	100 vs. 92 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,93 [0,855; 1,006] p = 0,0700	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum UE	3,3 [0,1; 11,6] vs. 0,5 [0,3; 3,1] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,97 [0,629; 1,480] p = 0,8711	Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied.	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit: UEs nach PT[1]			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Rückenschmerzen**	0 vs. 26 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 17,16 [1,068; 275,802] p = 0,0448	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden, bedingt durch die Lumbalpunktion, Rückenschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Kopfschmerzen**	9 vs. 31 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 3,32 [1,072; 10,257] p = 0,0375	Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen erleiden, bedingt durch die Lumbalpunktion, Kopfschmerzen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Gelenkkontraktur**	19 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,29 [0,087; 0,953] p = 0,0414	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für Gelenkkontraktur.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	22 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,25 [0,078; 0,785] p = 0,0178	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Kopfschmerzen**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 3,68 [1,097; 12,340] p = 0,0348	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko unter Nusinersen Kopfschmerzen zu erleiden. Dies hängt mit der LP-Verabreichung zusammen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,17 [0,045; 0,609] p = 0,0068	Der Median ist in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen für Pneumonien.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten; NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Im Hinblick auf die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen (UEs) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Typ 2 SMA – UEs nach PT

Unerwünschte Ereignisse wie die für LP typischen Nebenwirkungen Kopf- und Rückenschmerzen traten unter Nusinersen häufiger auf.

Hingegen zeigte sich für die Anzahl an und die Zeit bis zum Auftreten von Pneumonien ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Es lag ein signifikant geringeres relatives Risiko vor ($p = 0,0178$). Die Wahrscheinlichkeit für Pneumonien war ebenfalls signifikant unter Nusinersen erniedrigt ($p = 0,0068$).

Auch Gelenkskontrakturen traten weniger häufig bei Nusinersen-behandelten Patienten auf ($p = 0,0414$). Es liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** vor.

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad			
Anzahl der Patienten mit milden UEs	100 vs. 91 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,91 [0,838; 0,996] p = 0,0412	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für milde UEs.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC[1]			
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	47 vs. 27 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,58 [0,341; 0,975] p = 0,0400	Unter Nusinersen gab es signifikant geringeres Risiko für moderate Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	NA [26,4; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,50 [0,251; 0,991] p = 0,0470	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen moderate Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT[1]			
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Infektion der oberen Atemwege**	47 vs. 27 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,58 [0,341; 0,975] p = 0,0400	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für milde Infektionen der oberen Atemwege.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**

Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	19 vs. 5 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,29 [0,087; 0,953] p = 0,0414	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für eine moderate Pneumonie.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringfügig**
Zeit bis moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,18 [0,047; 0,704] p = 0,0136	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen eine moderate Pneumonie zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten; NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Typ 2 SMA – UEs gemäß Schweregrad nach SOC und PT

Für die Zeit bis zum Auftreten von moderaten Pneumonien zeigte sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Es lag ein signifikant geringeres relatives Risiko vor ($p = 0,0136$), auch bei milden Infektionen der oberen Atemwege war der Unterschied signifikant zugunsten für Nusinersen. Bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen und damit ein **geringer Zusatznutzen.**

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Therapieabbrüche)

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Therapieabbrüche		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.	Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, SMA = Spinale Muskelatrophie		

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: SUEs			
SUEs	31 vs. 16 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,52 [0,250; 1,076] p = 0,0780	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum SUE	NA [53,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,45 [0,190; 1,058] p = 0,0671	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar

CHERISH − Typ 2 SMA **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: SUEs nach SOC			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	31 vs. 12 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,39 [0,175; 0,866] p = 0,0207	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm – **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	NA [53,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,31 [0,123; 0,787] 0,0137	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu erleiden.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Sicherheit: SUEs nach PT[1]			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	19 vs. 3 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,14 [0,031; 0,676] p = 0,0140	Unter Nusinersen gab es ein signifikant geringeres Risiko für eine schwerwiegende Pneumonie.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – **Pneumonie**	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,09 [0,016; 0,495] p = 0,0056	Es zeigt sich ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen eine schwerwiegende Pneumonie zu erleiden	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

[1] Es werden nur diejenigen SOC und PT zusammenfassend dargestellt, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Alle weiteren Ergebnisse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.11.

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten; NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Im Hinblick auf die Gesamtrate von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs oder die Gesamtrate an schwerwiegenden UEs (SUEs) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Typ 2 SMA – SUEs nach SOC

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten unter Nusinersen signifikant geringer auf (p = 0,0207). Die Wahrscheinlichkeit von SUEs dieser SOC war ebenfalls signifikant niedriger (p = 0,0137). Es kann ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gezeigt werden.

Typ 2 SMA – SUEs nach PT

Schwerwiegende Pneumonien traten unter Nusinersen signifikant geringer auf (p = 0,0140). Die Wahrscheinlichkeit von SUEs dieses PT war ebenfalls signifikant niedriger (p = 0,0056). Es kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gezeigt werden.

Typ 2 SMA – Subgruppenanalysen

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

Es werden nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend beschrieben, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest p < 0,05 Abschnitt 4.3.1.3.2.). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich im Anhang 4-G.

Für das Merkmal **Alter bei Screening** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 92, Zeit bis zum HFMSE-Responder, der Veränderung zu Baseline des HFMSE und des RULM je zu Tag 274, Veränderung von Baseline zu Tag 92, 169 und 365 beim PedsQL (Eltern) im Körperlichen Bereich sowie bei der Veränderung des ACEND (Domäne 2: Sitzen/Spielen zu Tag 169) und (Domäne 4: Fortbewegung zu Tag 169 und 456). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern im Alter < 6 Jahren bei Screening für die Zeit bis zum HFMSE-Responder, sowie für die Veränderung zu Baseline beim HFMSE (zu Tag 274) und ACEND (zu Tag 456 in der Domäne 4: Fortbewegung) beobachtet werden. Die Veränderung von Baseline zu Tag 274 beim RULM-Score in der Gruppe der ≥ 6 Jahre alten Patienten war zuungunsten von Nusinersen. Die Veränderungen beim PedsQL (Eltern) waren nicht klinisch relevant. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Die Veränderung zu Baseline zu Tag 169 in der Domäne 4: Fortbewegung des ACEND wies keine statistische Signifikanz auf.

Für das Merkmal **Krankheitsdauer** ergab sich eine Effektmodifikation für die Endpunkte Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 274, 365 sowie 456, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Tag 274, 365 sowie 456 und Patienten mit neuem motorischem Meilenstein (Tag 169 und 365), Veränderung des RULM-Scores an Tag 169, 274, 365 sowie 456, Veränderung des PedsQL (Eltern) von Baseline zu den Tagen 92, 169, 274 und 456 (Körperlicher Bereich) und zu Tag 169 (Gesamtscore des generischen Teils 4.0) und Veränderung des ACEND-Scores zu Tag 169 (Domäne 2: Sitzen/Spielen und Domäne 6: Gefühle), Tag 456 (Domäne 1: Sitzen/Spielen und Domäne 3: Bewegung). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate bei den HFMSE-Endpunkten, dem RULM-Score und für die Domäne 1: Sitzen/Spielen und Domäne 3: Bewegung des ACEND (Tag 456) beobachtet werden. Beim PedsQL (Eltern) lag in keinem Fall ein klinisch relevanter, jedoch signifikanter Unterschied vor. Die Veränderungen beim RULM und ACEND zu Tag 169 zeigten keine statistische Signifikanz. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate

bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geografische Region** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt Veränderung des HFMSE-Scores (Tag 365), der Häufigkeit motorischer Meilensteine, Veränderung des PedsQL (Eltern) zu Tag 92 im körperlichen Bereich und beim ACEND (Domäne 4: Fortbewegung, zu Tag 456). Ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Patienten aus Nordamerika zum Zeitpunkt 365 Tage der Veränderung des HFMSE zu Baseline beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus Europa und dem Asien-Pazifik-Raum kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geschlecht** zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Veränderung des RULM-Scores (Tag 274 und 456), für die Veränderung von Baseline zu Tag 92 im Körperlichen Bereich des PedsQL (Eltern) und zu Tag 456 in der Domäne 2: Sitzen/Spielen des ACEND. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei männlichen Patienten bis auf bei dem PedsQL beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für weibliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Zudem deutet auch der Wirkmechanismus von Nusinersen nicht darauf hin, dass Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestehen könnten.

Eine abschließende Bewertung der dargestellten Effektmodifikationen war aufgrund kleiner Stichproben in verschiedenen Subgruppen, einem Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und der steigenden Anzahl statistischer Tests nicht möglich. All diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH für Typ 2 SMA-Patienten

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit Typ 2 SMA (Tabelle 4-20). Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf klinisch relevanten bzw. signifikanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit folgenden Endpunkten.

Tabelle 4-20: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Typ 2 SMA)

CHERISH (Typ 2 SMA)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline,

CHERISH (Typ 2 SMA)
• Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Schule/Kindergarten, PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Gesamtscore PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Neuromuskuläre Erkrankung, PedsQL 3.0), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 2, 3 und 4: Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung),
Sicherheit • Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, • Verringerte Anzahl an Gelenkkontrakturen, • Verringerte Anzahl an (schwerwiegenden) Pneumonien, • Verlängerte Zeit bis (schwerwiegende) Pneumonien, • Verringerte Anzahl an schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Geringere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Kommunikation, PedsQL 3.0)
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = Unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

An Tag 92 der Behandlung zeigte sich ein vorübergehender Nachteil in der Kommunikation beim PedsQL. Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie nach erfolgten Wirksamkeitsnachweis beträgt die Rücklaufquote für den PedsQL (Eltern) nicht für jede Subskala mindestens 70 %. Die Ergebnisse werden dennoch als relevant betrachtet.

Nusinersen wird als Lumbalpunktion verabreicht, bei Typ 2 SMA-SMA-Patienten traten die typischen unerwünschten Ereignisse einer solchen Verabreichungsform wie Kopf- und Rückenschmerzen auf. Es zeigten sich Im Vergleich zur ITT auch die gleichen Vorteile bei Gelenkkontrakturen und Pneumonien.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität und beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit Typ 2 SMA. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

4.1.3 Typ 3 SMA (CHERISH-Studie)

Es wurden für das vorliegende Dossier 20 Typ 3 SMA-Patienten in der CHERISH Studie identifiziert. Dies umfasste Patienten, die vor Studieneinschluss jemals die Fähigkeit besaßen, allein zu stehen oder zu gehen und bei denen 3 bis 4 *SMN2*-Kopien vorlagen. Die vorgelegte Analyse zu Typ 3 SMA-Patienten zeigt die Ergebnisse von 10 Patienten in der BSC-Gruppe und 10 Patienten in der Nusinersen-Gruppe.

Typ 3 SMA – Mortalität

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Mortalität

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI]** **p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität			
Todesfälle	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum Tod	Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, SMA = Spinale Muskelatrophie			

Es traten keine Todesfälle bei Typ 3 SMA-Patienten auf (Tabelle 4-21).

Typ 3 SMA – Morbidität

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Morbidität

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 31 vs. 86 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 2,80 [1,070; 7,321] p = 0,0359	Signifikante und klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung**.**	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zum HFMSE-Responder	66,1 [13,0; NA] vs. 18,9 [12,9; 38,1] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 7,54 [1,536; 36,990] p = 0,0128	Es zeigte sich unter Nusinersen eine deutlich höhere Chance ein HFMSE-Responder zu sein.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -1,51 (5,509) vs. 6,96 (3,786) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 1,72 [0,658; 2,775]	Klinisch relevante Verbesserung des HFMSE nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO	Zu Tag 456 0 vs. 30 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 7 [0,408; 120,157] p = 0,1797	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Zusatznutzen nicht belegbar
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein	NA [13,1; NA] vs. 64,3 [24,1; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 5,13 [0,589; 44,630] p = 0,1387	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Zusatznutzen nicht belegbar

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,25 (0,463) vs. 0,43 (0,535) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 0,67 [0,16; 1,186] p = 0,0259 Hedges' g[1]: 1,28 [0,137; 2,431]	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht klinisch relevant.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 -0,51 (3,691) vs. 5,79 (3,887) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* Hedges' g[1]: 1,59 [0,556; 2,626]	Klinisch relevante Verbesserung des RULM unter Nusinersen ab Monat 15.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten; NA = not available, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization

Die signifikanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH werden im Folgenden beschrieben:

Für HFMSE-Responder liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor (Tabelle 4-22). Während sich bei der Anzahl der HFMSE-Responder eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung zeigt, werden Patienten unter Nusinersen schneller ein HFMSE-Responder, was sich in der großen Verbesserung zeigt. Zusammengenommen wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für den Vergleich von Baseline zu Monat 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,8-mal höher als unter BSC (p = 0,0359).

Bei Typ 3 SMA-Patienten unter Nusinersen zeigte sich ebenfalls wie bei der ITT-Population der CHERISH-Studie eine um den Faktor 7,54 höhere Chance gegenüber BSC ein HFMSE-Responder zu werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR = 0,13; p = 0,0128).

Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt auch hier die Daten der Responderanalyse. Es liegt ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied von Baseline zu Monat 15 vor (Hedges' g 95 % KI [0,658; 2,775]). Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die Veränderung des RULM-Scores liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor. Die Behandlung mit Nusinersen führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu BSC und die Armfunktion der Patienten wurde demnach verbessert. Der Behandlungsunterschied von Baseline zu Monat 15 war klinisch relevant besser unter Nusinersen (Hedges' g 95 % KI [0,556; 2,626]). Es resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Typ 3 SMA – Lebensqualität

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** **[MW-Differenz (SD)]** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung zu Baseline PedsQL – Patienten[2]	Zu Tag 274 Körperlicher Bereich (PedsQL 4.0) -12,50 (10,825) vs. 13,39 (1,263) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 13,34 [12,647; 14,026] p = 0,0168 Hedges' g[1]: 2,12 [-1,249; 5,495]	Signifikante Verbesserung im körperlichen Bereich zugunsten von Nusinersen. Patienten unter BSC zeigten eine starke Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede in den einzelnen Domänen des PedsQL.		
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 4: Fortbewegung (PedsQL 4.0) -10,19 (4,610) vs. 0,58 (20,447) [MW-Differenz (SD)] *Nusinersen vs. BSC* LS MD: 16,35 [1,925; 30,779] p = 0,0449 Hedges' g[1]: 0,7 [-0,213; 1,605]	Signifikante Effekte zugunsten Nusinersen im Bereich Fortbewegung, jedoch nicht klinisch relevant.	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**

[1] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

[2] Es werden nur die signifikanten bzw. klinisch relevanten Domänen des PedsQL dargestellt. Ergebnisse zu allen Domänen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization

Um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen von Kindern (einschließlich Kindern mit SMA) auf die Eltern/Erziehungsberechtigten zu quantifizieren, kann der PedsQL herangezogen werden [17].

Für die Veränderung des PedsQL-Scores liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Nusinersen vor (Tabelle 4-23). Die Belastung der Patienten war statistisch signifikant niedriger bei Patienten mit Nusinersen-Behandlung vs. BSC (Monat 9: Körperlicher Bereich LS MD: 13,34 [12,647; 14,026] p = 0,0168; Hedges' g: 2,12 [-1,249; 5,495]). Es kann ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Für die Veränderung des ACEND-Scores in Bezug auf die Fortbewegung liegt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor (LS MD: 16,35 [1,925; 30,779] p = 0,0449; Hedges' g: 0,7 [-0,213; 1,605]).

Typ 3 SMA – Sicherheit

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: Hospitalisierungen			
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,00 [0,000; Inf] vs. 0,00 [0,000; Inf] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 0,64 [0,058; 7,067] p = 0,7160	Ein Vergleich bei derart geringen Ereigniszahlen ist nicht aussagekräftig.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [51,0; NA] vs. NA [33,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,2084 [0,008; 5,686] p = 0,3525	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse			
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,00 [0,000; Inf] vs. 0,00 [0,000; Inf] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio: 1,28 [0,080; 20,492] p = 0,8610	Ein Vergleich bei derart geringen Ereigniszahlen ist nicht aussagekräftig.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [60,3; NA] vs. NA [33,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,69 [0,029; 16,37] p = 0,8176	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant.	Kein Zusatznutzen belegbar

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Typ 3 SMA; NA = not available, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Typ 3 SMA-Patienten der Studie CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

CHERISH **Typ 3 SMA** **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit: UEs			
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE	100 vs. 100 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 1 [0,833; 1,200] p = 1	Es liegt kein Behandlungsunterschied vor.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum UE	14,1 [0,1; 31,9] vs. 0,4 [0,0; 4,1] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,85 [1,037; 7,822] p = 0,0423	Es besteht ein signifikanter Effekt zuungunsten von Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad			
Zeit bis zum milden UE	14,2 [0,1; 38,3] vs. 0,4 [0,0; 4,1] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 2,87 [1,047; 7,860] p = 0,0405	Es besteht ein signifikanter Effekt zuungunsten von Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer**
Sicherheit: Therapieabbrüche			
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.		Kein Zusatznutzen belegbar

Sicherheit: SUEs			
SUEs	20 vs. 20 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 1,00 [0,173; 5,772] p = 1,0000	Es lag kein Behandlungsunterschied vor.	Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum SUE	NA [51,0; NA] vs. NA [33,9; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,93 [0,115; 7,420] p = 0,9416	Es lag kein Behandlungsunterschied vor.	Kein Zusatznutzen belegbar
BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Typ 3 SMA; NA = not available, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis			

Es traten in den meisten Fällen keine signifikanten Effekte in Bezug auf unerwünschte Ereignisse bei Typ 3 SMA-Patienten auf. Bei der Zeit bis zu einem UE und der Zeit bis zu einem milden UE gab es einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Nusinersen. Nicht signifikante Unterschiede zugunsten von Nusinersen traten bei der Zeit bis zur Hospitalisierung, der Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und bei schwerwiegenden SUE auf. Ein Zusatznutzen ist hier nicht belegbar (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25).

Aufgrund der geringen Anzahl an Typ 3 SMA-Patienten (10 Patienten in der BSC-Gruppe und 10 Patienten in der Nusinersen-Gruppe) wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH für Typ 3 SMA-Patienten

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit Typ 3 SMA (Tabelle 4-26). Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf klinisch relevanten bzw. signifikanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität und Lebensqualität mit folgenden Endpunkten.

Tabelle 4-26: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Typ 3 SMA)

CHERISH (Typ 3 SMA)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Körperlicher Bereich, PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 4: Fortbewegung),
Sicherheit • Keine signifikanten Effekte
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Verkürzte Zeit bis zum Eintreten eines (milden) UEs
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = Unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie nach erfolgtem Wirksamkeitsnachweis beträgt die Rücklaufquote für den PedsQL (Patienten) nicht für jede Subskala mindestens 70 %. Die Ergebnisse werden dennoch als relevant betrachtet.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [geringer bis erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit Typ 3 SMA. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

4.1.4 EMBRACE-Studie

Methodik der EMBRACE (232SM202)-Studie

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie EMBRACE diente zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen und galt als Auffangstudie für Patienten, die nicht an den Studien ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- (sog. Teil 1) bzw. 4-monatigen Follow-up-Phase (nach letzter Dosis/Scheinintervention). Anschließend konnten die Patienten in eine offene Phase (Teil 2) übergehen [sog. Open-label-extension (OLE)]. In Teil 1 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Gabe von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis) an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen einmal alle vier Monate (Dosierung an den Studientagen 183 und 302). Die geplante Dauer von Teil 1 betrug ca. 15 Monate. Die OLE-Phase betrug 28 Monate. Die OLE-Phase wird innerhalb von diesem Dossierteil nicht dargestellt. Langfristige Effekte bei EMBRACE-Patienten werden im Dossierteil 4 A.4 der SHINE-Studie gezeigt.

Die vorgelegte Analyse beinhaltet die Bewertung der ITT-Population von 21 Patienten. Für jeden Patienten wurden die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wurde über die Überlebensrate abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über drei Endpunktkategorien (nur in Modulteil 4 A.1 dargestellt):

A. Tod oder Beatmung
B. Beatmung
C. Motorik: Hammersmith Infant Neurological Examination Subskala 2 (HINE-2)

Sicherheit

Die Sicherheit wurde anhand folgender Kategorien beurteilt:

A. Hospitalisierungen
B. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse
C. UEs

D. Therapieabbrüche aufgrund von UEs

E. SUEs

Sensitivitätsanalysen

Es sind a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

A priori waren die Subgruppenanalysen nach Alter bei Symptombeginn (≤ 6 Monate, > 6 Monate) präspezifiziert.

Meta-Analyse

Für diesen Dossierteil werden nur jene Endpunkte dargestellt, die in den Meta-Analysen Verwendung fanden:

- Überleben,
- Hospitalisierungen,
- Schwerwiegende respiratorische Ereignisse,
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs,
- (S)UEs.

Für eine vollständige Betrachtung der Studie EMBRACE wird an dieser Stelle auf den Modulteil 4 A.1 verwiesen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [11; 12]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die randomisierte Studie EMBRACE der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig eingestuft. Sie ist damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie wurde sowohl anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (RCT-Teil 1) als auch anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs (TREND) (OLE-Teil) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-E umfassend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen der Gesamtstudie

Eine Darstellung der Ergebnisse von Nusinersen bei EMBRACE-Patienten mit den Endpunkten analog zur CHERISH erfolgt in Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-28.

Mortalität

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Mortalität

EMBRACE **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 7) vs. Nusinersen (N = 14)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	NA [41,3; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,00 [0,000; Inf] p = 0,9996	Es verstarb ein Patient unter BSC.
Überlebensrate	86 vs. 100 (% der Überlebenden) *Nusinersen vs. BSC* RR: 1,19 [0,842; 1,681] p = 0,3249	Es verstarb ein Patient unter BSC.
BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population; NA = not available, RR = Relatives Risiko		

Ein Patient unter BSC-Therapie ist während der Studie an Hirntod verstorben (Tabelle 4-27).

Sicherheit

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

EMBRACE **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 7) vs. Nusinersen (N = 14)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Sicherheit: Hospitalisierungen		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,99 [0,247; 3,943] vs.1,23 [0,516; 2,949] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio = 1,25 [0,239; 6,533] p = 0,7909	Es liegt kein Behandlungsunterschied vor.
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [2,3; NA] vs. NA [5,7; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,99 [0,247; 3,989] p = 0,9929	Es liegt kein Behandlungsunterschied vor.
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	1,61 [0,304; 8,528] vs. 0,80 [0,236; 2,682] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* Rate Ratio = 0,49 [0,056; 4,341] p = 0,5247	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [10,3; NA] vs. NA [5,7; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,78 [0,174; 3,527] p = 0,7510	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EMBRACE – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

EMBRACE **Dimension** Endpunkt	**BSC (N = 7) vs. Nusinersen (N = 14)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**
Sicherheit: UEs		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE	86 vs. 100 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 1,19 [0,842; 1,681] p = 0,3249	Kein signifikanter Behandlungsunterschied
Zeit bis zum UE	1,3 [0,1; 2,3] vs. 1,8 [0,1; 5,0] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 1,07 [0,401; 2,840] p = 0,8955	Kein signifikanter Behandlungsunterschied
Sicherheit: Therapieabbrüche		
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen	14 vs. 0 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,18 [0,008; 3,881] p = 0,2723	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant
Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt	NA [41,3; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,00 [0,000; Inf] p = 0,9996	Kein signifikanter Behandlungsunterschied

Sicherheit: SUEs		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE	43 vs. 36 (% Patienten) *Nusinersen vs. BSC* RR: 0,83 [0,275; 2,521] p = 0,7469	Effekt zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant
Zeit bis zum SUE	NA [2,3; NA] vs. NA [5,7; NA] (Median [95 %-KI]) *Nusinersen vs. BSC* HR: 0,81 [0,193; 3,400] p = 0,7726	Unter Nusinersen war das Risiko ein SUEs unter Nusinersen geringer, jedoch nicht statistisch signifikant.
BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population; NA = not available, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis		

Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Nusinersen- bzw. BSC-Behandlung in Bezug auf die Sicherheit auf (Tabelle 4-28).

Subgruppenanalysen

Die Anzahl der Kinder pro Behandlungsgruppe war mit 14 Kindern im Nusinersen-Arm und 7 Kindern unter BSC-Behandlung zu gering, um Subgruppenanalysen gemäß den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers durchzuführen. Auf eine Darstellung wird demnach verzichtet.

Schlussfolgerungen zur Studie EMBRACE

Die Interpretation der EMBRACE Ergebnisse ist aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern differenziert zu betrachten. In den hier betrachteten Endpunkten gab es in der Sicherheit einen Vorteil für Nusinersen, die Unterschiede erreichten jedoch nicht das notwendige Signifikanzlevel. Es wird kein Zusatznutzen anhand von EMBRACE abgeleitet. Patienten, welche für eine Meta-Analyse mit der Studie CHERISH in Frage kamen, werden in Abschnitt 4.1.5 zusammenfassend dargestellt und ein Zusatznutzen abgeleitet. Die Einzelergebnisse finden sich unter den entsprechenden Endpunkten im Abschnitt 4.3.1.3.

4.1.5 Meta-Analysen über CHERISH und EMBRACE

Eine zusammenfassende Darstellung der signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse bei CHERISH- und EMBRACE-Patienten ist im folgenden Abschnitt dargestellt.

(1) Es wurden Patienten der EMBRACE-Studie mit einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate und 3 *SMN2*-Kopien (7 Patienten) bzw. 2 *SMN2*-Kopien (1 Patient) für eine Meta-Analyse mit der ITT der CHERISH-Studie herangezogen. Dieses Kriterium ermöglichte eine höchstmögliche Homogenität der Patientenpopulationen.

(2) In einer 2. Meta-Analyse wurden nur diejenigen Patienten der CHERISH-Studie mit Typ 2 SMA herangezogen und mit den EMBRACE-Patienten mit Typ 2 SMA verglichen.

(3) Eine 3. Meta-Analyse bezog jeweils nur diejenigen Patienten der CHERISH- und EMBRACE-Studie mit ein, die ≥ 3 *SMN2*-Kopien besaßen.

In Modulteil 4 A.2 können folgende Endpunkte in die Meta-Analysen betrachtet werden:

A. Überleben,
B. Hospitalisierungen,
C. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse,
D. Therapieabbrüche aufgrund von UEs,
E. (S)UEs.

Für eine weitere Betrachtung der Studie EMBRACE wird an dieser Stelle auf den Modulteil 4 A.1 verwiesen.

Ergebnisse der Meta-Analyse, bei denen kein Behandlungsunterschied zwischen Nusinersen und BSC festgestellt werden konnte, sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Auf eine Darstellung von Subgruppenergebnissen aus der Meta-Analyse wird aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der EMBRACE (1. Meta-Analyse N = 8 bzw. 2. Meta-Analyse N = 13) verzichtet.

Innerhalb der EMBRACE-Studie erfüllte kein Patient die Kriterien einer Typ 3 SMA. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Typ 3 SMA-Patienten aus der CHERISH-Studie mit Typ 3 SMA-Patienten aus EMBRACE-Studie ist demnach nicht möglich.

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

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Meta-Analyse der Studien CHERISH und Teilen der EMBRACE Studie der Evidenzstufe Ia. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien als niedrig eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung der Ergebnisse geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen der Meta-Analyse

Alle dargestellten Daten lassen eine Meta-Analyse zu, da die Daten als homogen anzusehen sind mit einem p > 0,05 und einem I^2 von 0 bis 9 %. Eine Heterogenität von 0 bis 40 % wird gemäß IQWiG als wahrscheinlich unbedeutend kategorisiert und eine statistische Zusammenfassung der Studienergebnisse sinnvoll.

4.1.5.1 Meta-Analyse 1

Hospitalisierungen

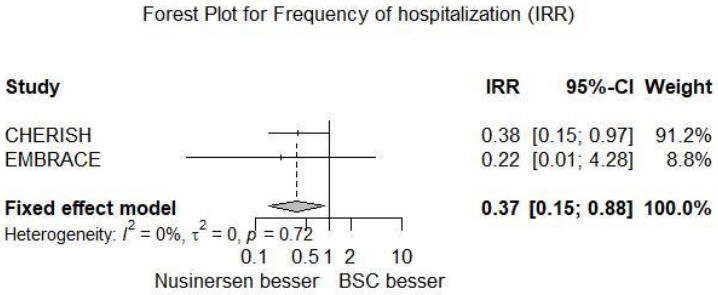


Abbildung 4-1: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

Mit einem p-Wert von 0,72 bzw. 0,88 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2). Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant geringere Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0255) und unterstützt die Ergebnisse in der Einzelstudie CHERISH. Zudem war die Zeit bis zur Hospitalisierung bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0348). Die Daten der Einzelstudie werden auch in diesem Punkt bestätigt.

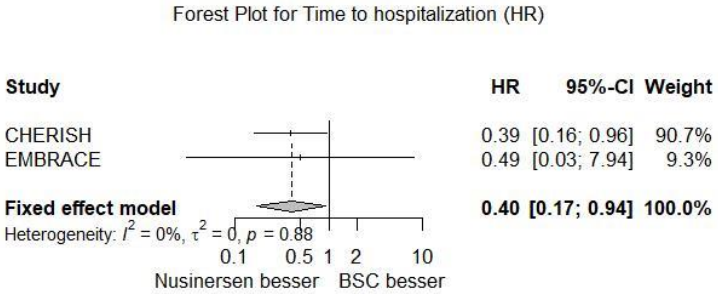


Abbildung 4-2: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

UEs nach SOC

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

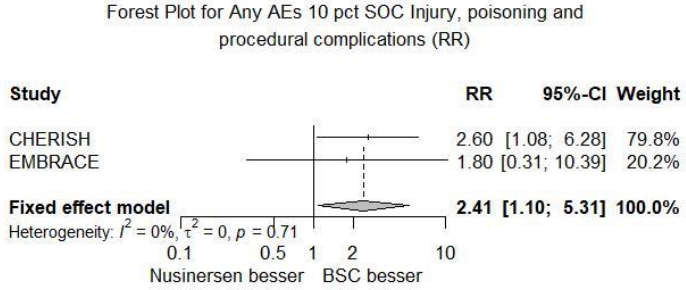


Abbildung 4-3: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

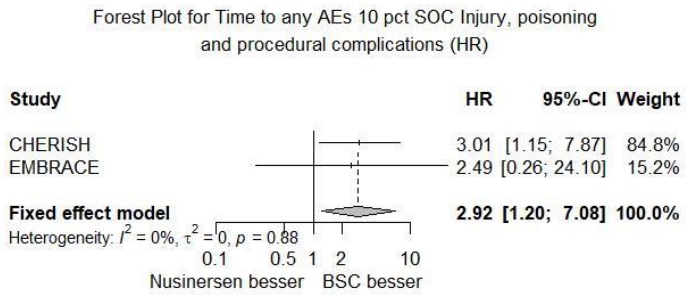


Abbildung 4-4: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

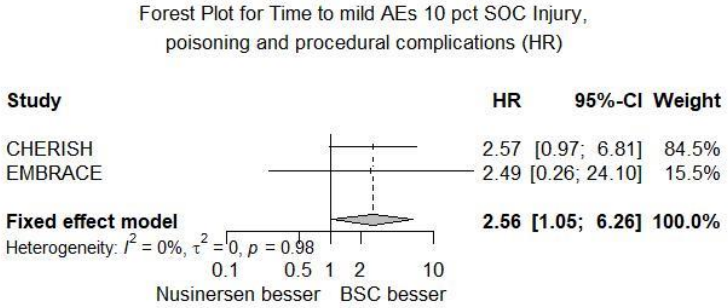


Abbildung 4-5: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert > 0,05 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4, Abbildung 4-5). Die Meta-Analyse zeigte signifikant häufiger UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, zudem war die Zeit bis zum Auftreten signifikant kürzer. Hierbei handelt es sich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20]. Diese SOC trat in milder Ausprägung signifikant früher bei Nusinersen behandelten Patienten auf.

SUEs nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

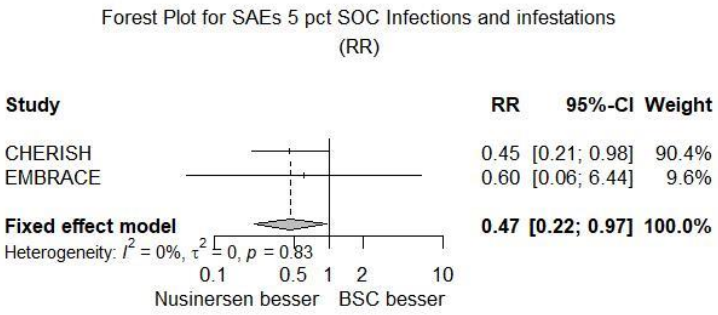


Abbildung 4-6: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

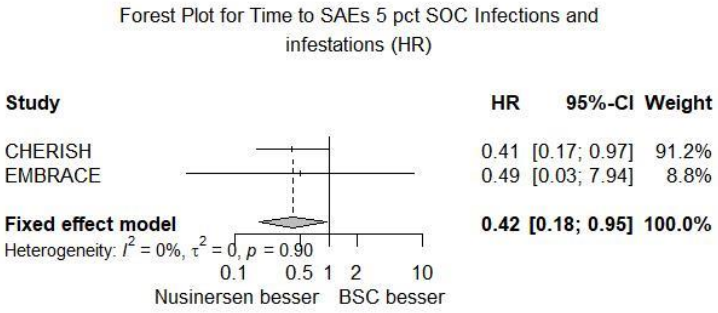


Abbildung 4-7: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 0,72 bzw. 0,90 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Die Meta-Analyse zeigte, wie auch schon in der CHERISH-Studie, signifikant weniger schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (p = 0,0419). Zudem war Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0371).

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen der Meta-Analyse 1

In der Auswertung zeigen sich in der Meta-Analyse der ITT-Population der Studie CHERISH und EMBRACE-Patienten mit späterem Krankheitsbeginn statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen bei den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 1)

Meta-Analyse 1
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Sicherheit • Geringere Häufigkeit von Hospitalisierungen, • Verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Weniger Patienten mit schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, • Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen,
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Mehr Patienten mit UEs und verkürzte Zeit bis zu (milden) UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.
SOC = Systemorganklasse, UE = Unerwünschtes Ereignis

In der SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Nusinersen, jedoch meist ohne klinische Relevanz. Typische durch eine LP entstehende unerwünschte Ereignisse fallen unter diese SOC. Die meta-analytischen, signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen der Sicherheit unterstützen die Resultate der CHERISH-Studie. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse daher eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit späterem Krankheitsbeginn.

4.1.5.2 Meta-Analyse 2

Hospitalisierungen (Typ 2 SMA)

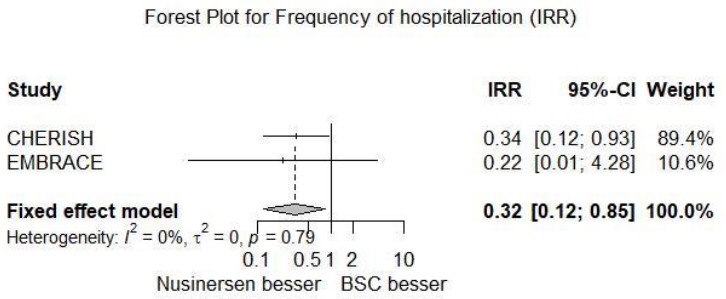


Abbildung 4-8: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

Mit einem p-Wert von 0,79 bzw. 0,81 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9). Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant geringere Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0214). Zudem war die Zeit bis zur Hospitalisierung bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0281). Die Daten führen demnach zu der gleichen Ableitung wie auch schon innerhalb der CHERISH-Studie.

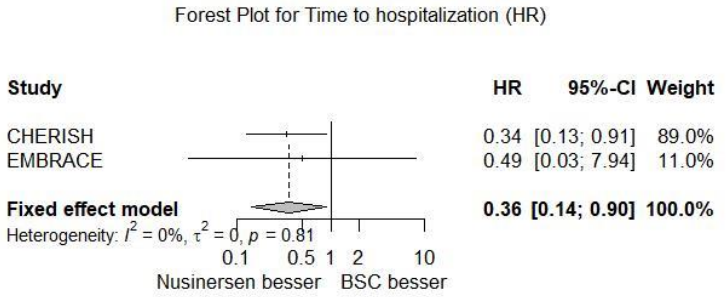


Abbildung 4-9: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (Typ 2 SMA)

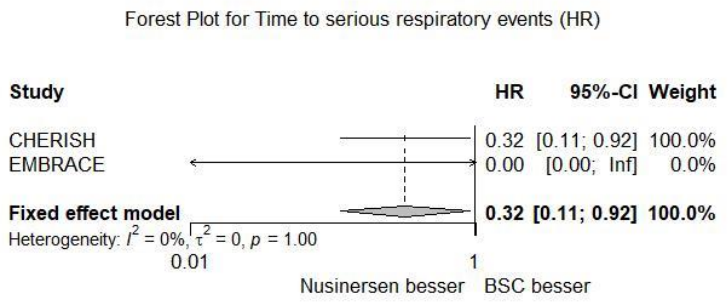


Abbildung 4-10: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 1,00 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-10). Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0342) und bestätigt daher die Ergebnisse innerhalb der CHERISH-Studie.

UEs (Typ 2 SMA)

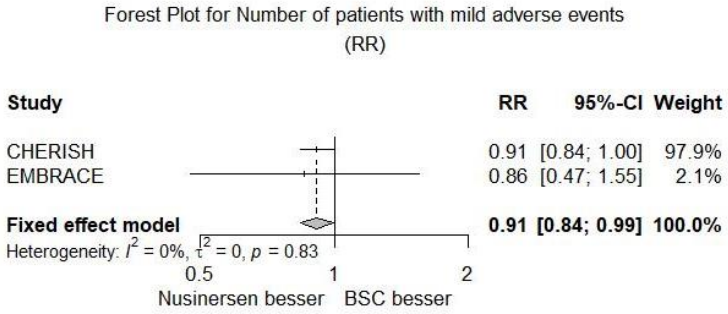


Abbildung 4-11: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Mit einem p-Wert von 0,83 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-11). Die metaanalytische Betrachtung zeigte unter Nusinersen signifikant (p = 0,0361) weniger Patienten mit mindestens einem milden UE.

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

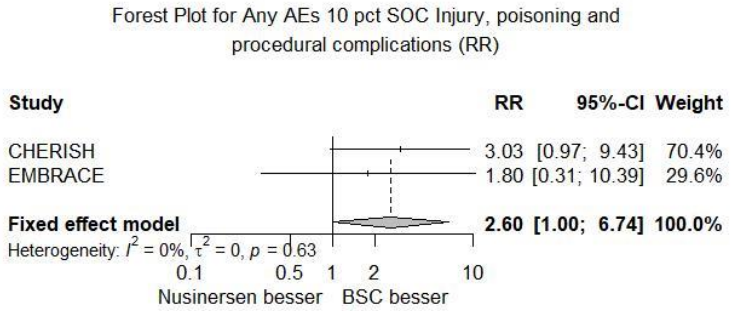


Abbildung 4-12: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

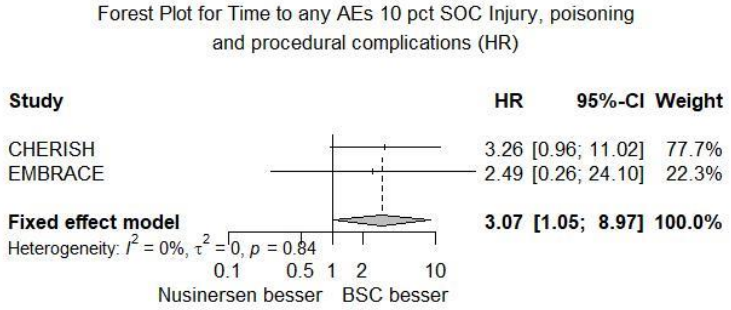


Abbildung 4-13: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 0,63 bzw. 0,84 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13). Die Meta-Analyse zeigte unter Nusinersen signifikant häufiger UEs der SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, zudem war die Zeit bis zum Auftreten signifikant kürzer, hierbei handelt es sich um UEs, die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20]. Die Anzahl an Patienten mit jeglichen milden UEs war signifikant verringert.

SUEs (Typ 2 SMA)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

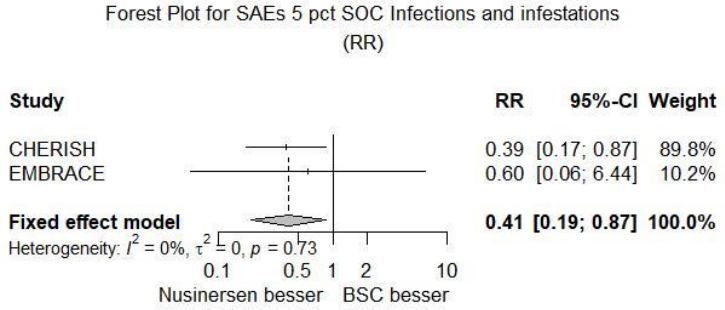


Abbildung 4-14: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

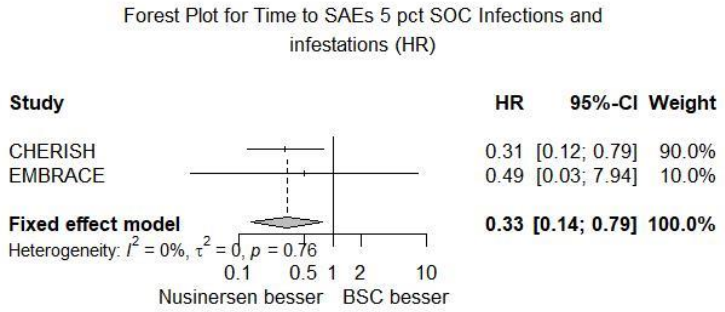


Abbildung 4-15: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 0,73 bzw. 0,76 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15). Auch die Meta-Analyse zeigte wieder signifikant weniger schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (p = 0,0200). Zudem war die Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0125).

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen zur Meta-Analyse 2

In der Auswertung zeigen sich in der Meta-Analyse der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH und EMBRACE-Patienten statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen bei den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-31: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 2)

Meta-Analyse 2
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Sicherheit • Geringere Häufigkeit von Hospitalisierungen, • Verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, • Signifikant weniger Patienten mit schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, • Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Keine klinisch relevanten Effekte
SOC = Systemorganklasse, UE = Unerwünschtes Ereignis

Es zeigten sich ein Zusatznutzen bei der Vermeidung von Hospitalisierungen, schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen.
In der SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Nusinersen, jedoch meist ohne klinische Relevanz.
Es zeigten sich signifikanten Ergebnisse zugunsten von Nusinersen in der Dimension Sicherheit. Die meta-analytischen Daten unterstützen die Ergebnisse der CHERISH-Studie und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

4.1.5.3 Meta-Analyse 3

Eine zusammenfassende Darstellung der signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse von CHERISH- und EMBRACE-Patienten gemäß ≥ 3 *SMN2*-Kopien wird im folgenden Abschnitt betrachtet. Diese Analysen unterliegen Limitationen, die im Folgenden diskutiert werden. Innerhalb der EMBRACE-Studie wurde die Randomisierung nach dem Alter bei Symptombeginn stratifiziert und nicht nach *SMN2*-Kopienzahl. Daher sind die Patienten in jeder Behandlungsgruppe schlechter vergleichbar (d. h. die ursprüngliche Randomisierung gilt nicht mehr, wie aus den Unterschieden in den Baseline-Merkmalen und dem Verhältnis der Patienten in jeder Behandlungsgruppe hervorgeht). Eine weitere Limitation ist die kleine Stichprobengröße in der EMBRACE-Studie (N = 21). Die Analyse der Teilpopulation ist ungenau und die Schätzungen aus der Meta-Analyse besitzen eine starke Gewichtung hin zur Studie CHERISH. Trotz der Limitationen werden die Ergebnisse der Meta-Analysen unterstützend vorgelegt.

Ergebnisse der Meta-Analyse, bei denen kein Behandlungsunterschied zwischen Nusinersen und BSC festgestellt werden konnten, sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Auf eine Darstellung von Subgruppenergebnissen aus der Meta-Analyse wird aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der EMBRACE (N = 13) verzichtet.

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

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Meta-Analyse der Studien CHERISH und Teilen der EMBRACE Studie der Evidenzstufe Ia. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien als niedrig eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung der Ergebnisse geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen der Meta-Analyse 3

In die Analyse zu Patienten mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien gehen die Daten der Studie CHERISH (N = 114; 38 Patienten unter BSC und 76 Patienten unter Nusinersen) und EMBRACE (N = 13; 3 Patienten unter BSC und 10 Patienten unter Nusinersen) ein. Es werden zur besseren Übersicht nur diejenigen Forest-Plots signifikanter bzw. klinisch relevanter Endpunkte dargestellt. Alle weiteren Abbildungen befinden sich im Ergebnisteil unter 4.3.1 und Anhang 4-G. Alle dargestellten Daten lassen eine Meta-Analyse zu, da die Daten als homogen anzusehen sind mit einem p > 0,05.

Hospitalisierungen

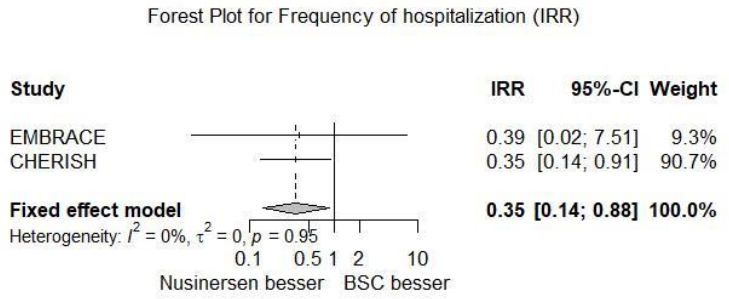


Abbildung 4-16: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

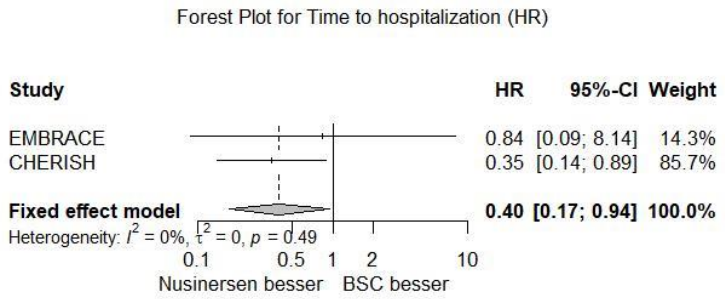


Abbildung 4-17: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 0,95 bzw. 0,49 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17). Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant geringere Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0315). Zudem war die Zeit bis zur Hospitalisierung bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0364). Die Daten der Einzelstudie CHERISH werden in diesem Punkt bestätigt.

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

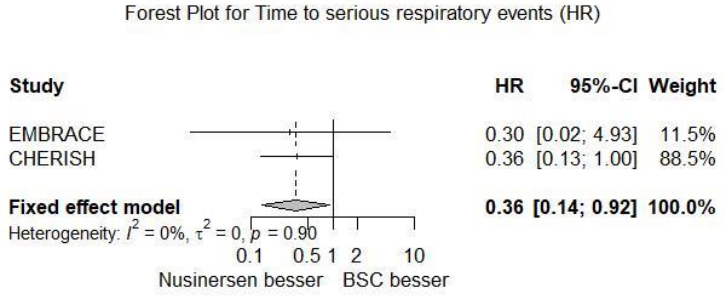


Abbildung 4-18: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert > 0,05 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-18). Die Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen war bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0332).

UEs nach SOC

Unter Nusinersen traten bei signifikant mehr Patienten UEs im Zusammenhang mit Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf (Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20). Diese traten auch früher auf. Hierbei handelt es sich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

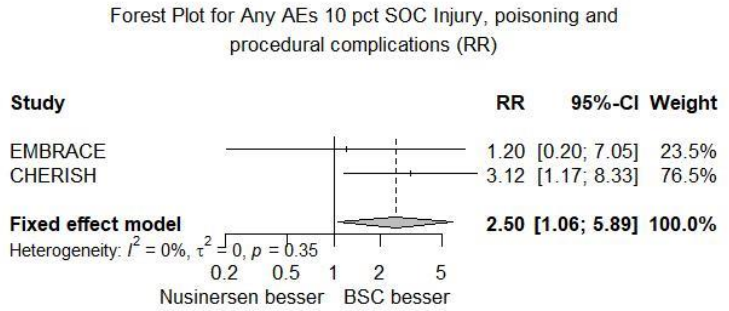


Abbildung 4-19: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

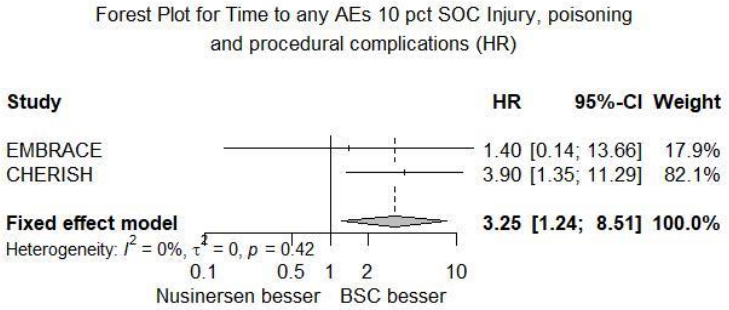


Abbildung 4-20: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

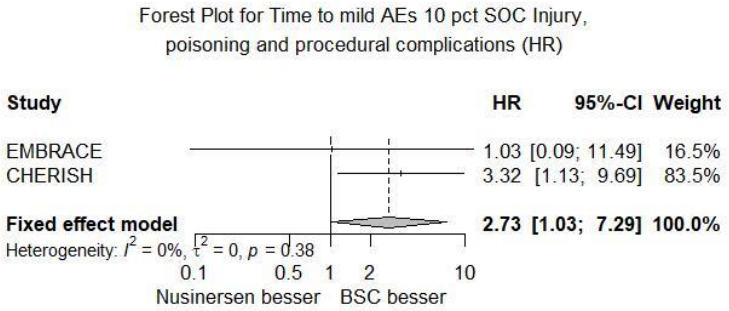


Abbildung 4-21: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

SUEs

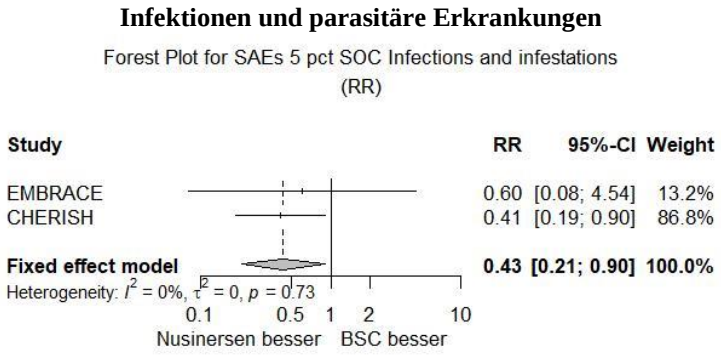


Abbildung 4-22: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

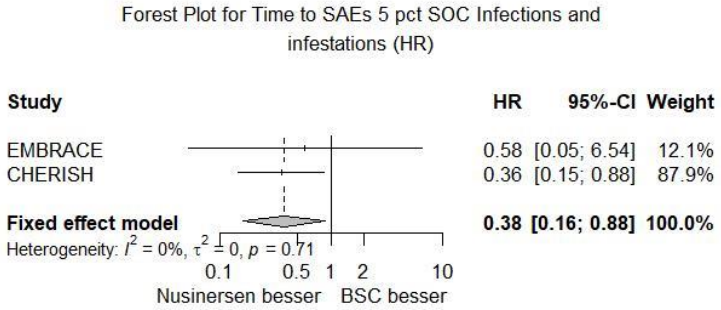


Abbildung 4-23: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Mit einem p-Wert von 0,73 bzw. 0,70 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Die Meta-Analyse zeigte, wie auch schon in der CHERISH-Studie, signifikant weniger schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (p = 0,0248). Zudem war Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0241).

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die Meta-Analyse 3

In der Auswertung zeigen sich in der Meta-Analyse der Studie CHERISH und EMBRACE bei Patienten mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen in den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (Meta-Analyse 3)

Meta-Analyse 3
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Sicherheit • Geringere Häufigkeit von Hospitalisierungen, • Verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen • Signifikant weniger Patienten mit schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, • Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Verkürzte Zeit bis zu (milden) UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
SOC = Systemorganklasse, UE = Unerwünschtes Ereignis

In der SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Nusinersen, jedoch meist ohne klinische Relevanz. Typische durch eine LP entstehende unerwünschte Ereignisse fallen unter diese SOC. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analyse bei Patienten mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien daher ebenfalls – analog zu den Einzelergebnissen der Studie CHERISH sowie auch der Meta-Analyse unter Berücksichtigung des Alters bei Symptombeginn – eine relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die Patienten mussten weniger häufig hospitalisiert werden und es dauerte zudem länger bis sie hospitalisiert werden mussten.

4.1.6 Typ 3 SMA und Erwachsene aus Indikationsregistern

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch die genannten Evidenzlücken in Bezug auf Nusinersen durch den G-BA gemäß Beratungsgespräch für die Typ 3 SMA und erwachsene Patienten bedingt. Die adulte Population bildet sich laut G-BA zum einen aus Patienten mit Typ 3 SMA, die das 18. Lebensjahr erreicht haben. Zum anderen gibt es die Gruppe der in der Literatur beschriebenen, aber sehr seltenen Typ 4 Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn von ≥ 18 Jahren (< 1 % der Gesamt-SMA) [24].

Ausgehend von TREAT-NMD als führende Organisation im Bereich der Sammlung und Konsolidierung von Informationen über das Fortschreiten neuromuskulärer Erkrankungen wurden drei europäische Register zur SMA identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Final konnten neben dem deutschen zwei weitere Register eingeschlossen werden, deren Daten mit dem des SMArtCARE-Registers zusammengeführt werden können: das italienische Register International SMA Consortium Registry (ISMAR) und das spanische Register CuidAME. Es existiert kein europäisches Register, in welchem alle Patienten vereint registriert sind und eine Datensammlung stattfinden könnte.

Ziel der hier vorgelegten Daten ist der Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit Typ 3 und adulte Patienten anhand einer Registerstudie. Es lagen Daten für 375 Typ 3 SMA-Patienten mit einer Nusinersen-Behandlung gegenüber 34 *disease modifying treatment* (DMT)-

unbehandelten Patienten (im Folgenden BSC genannt) vor. 235 adulte Patienten mit Nusinersen-Therapie und 17 BSC-behandelte Patienten konnten letztlich in SMArtCARE, ISMAR und CuidAME verglichen werden. Darüber hinaus werden Sensitivitätsanalysen anhand eines Prä- und Post-Behandlungsvergleichs für 123 Typ 3 SMA-Patienten und 75 adulte Patienten vorgelegt. Lediglich sieben Typ 4-Patienten befanden sich in den Registern. Eine Auswertung war demnach nicht möglich und unterstützt die Ansicht vieler Experten, dass Typ 4 SMA eine artifizielle Gruppierung ist. Aufgrund der geringen Anzahl an Typ 4 SMA-Patienten wurden diese entsprechend der Beratung durch den G-BA mit den adulten Typ 3 SMA-Patienten zusammengefasst.

Da es sich bei den vorgelegten Daten um aktuelle Daten aus drei europäischen Registern handelt, spiegeln sie die reale derzeitige Versorgung der Patienten wider. Ein europäisches Konsenspapier (2020) empfiehlt zudem derzeit neben der Therapie mit Nusinersen keine andere Behandlung [10].

Methodik der SMA-Register

SMArtCARE

Das Hauptziel des SMArtCARE-Registers (Deutsches Register Klinischer Studien-ID: DRKS00012699) ist die Evaluation aller 5q-SMA-Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen im deutschsprachigen Raum [25; 26]. Es handelt sich demnach um ein indikationsspezifisches klinisches Register. Patienten müssen eine genetisch bestätigte 5q-SMA aufweisen, um in das nicht randomisierte Register aufgenommen zu werden. Die prospektiv erhobenen Bewertungen umfassen vor allem die standardisierte und validierte Dokumentation der motorischen Funktion bei 5q-SMA-Patienten.

SMArtCARE − Datenerfassung

Die Datenerfassung basiert auf einem internationalen Konsens für SMA-Register (TREAT-NMD *Neuromuscular Network*, iSMAC) und findet im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche der Patienten in Abhängigkeit von ihrem aktuellen Behandlungsschema statt. Dadurch ergeben sich auch der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Follow-up-Untersuchungen. Die standardisierten Ergebnisse werden bei Routinebesuchen regelmäßig in Abständen von 4 oder 6 Monaten erhoben, je nach aktuellem Dosierungsschema und Therapieintervallen oder Kontrollbesuchen. Das Zeitintervall von 4 Monaten basiert auf dem Behandlungsschema von Nusinersen in der Erhaltungsdosis. Sechs Monate basieren auf dem von den Leitlinien empfohlenen maximalen Zeitrahmen für Kontrollbesuche. Empfehlungen für das Follow-up der Patienten wurden festgelegt und Case Report Forms (CRFs) stehen für ein standardisiertes Follow-up zur Verfügung.

Für die Datenerfassung werden elektronische Daten mit Hilfe eines electronic data capture (EDC)-Systems verwendet. Dieses System ist ein webbasiertes Dateneingabesystem, das durch das Universitätsklinikum Freiburg verwaltet wird.

SMArtCARE − Datenqualität

Die Qualität der standardisierten Ergebnisbewertung innerhalb von SMArtCARE wird durch die Verwendung von standardisierten SMA-validierten Verfahren, der Schulung von Mitarbeitern bei der Anwendung der standardisierten Fragebögen sowie der Überprüfung der Dateneingabe sichergestellt (siehe Tabelle 4-33). Mit Hilfe einer SAS-Software werden die Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität überprüft. Der Data lock stellt sicher, dass nachträgliche Änderungen aufgezeichnet werden.

SMArtCARE − Schulungen zur Datenerhebung

Die Zentren werden vor Beginn der Dateneingabe und regelmäßig bis zu viermal im Jahr für die Dateneingabe geschult. Damit die Datenerhebung gleichförmig und vergleichbar erfolgt und eine valide Verlaufskontrolle mit vergleichbar erhobenen Werten über verschiedene Zentren gewährleistet ist, erfolgen zudem zweitägige zentrale Schulungsworkshops für Physiotherapeuten [25]. Geschulte Mitarbeiter werden innerhalb des sog. OPEN App Systems gespeichert. Es kann demnach nachvollzogen werden, ob Eingaben von geschultem Personal vorgenommen wurden.

Das SMArtCARE-Register wurde vor der Zulassung von Nusinersen initiiert, konnte jedoch erst nach Aufbau der organisatorischen und technischen Voraussetzungen gleichzeitig mit Markteinführung von Nusinersen gestartet werden. Nusinersen hat u.a. einen erheblichen und beträchtlichen Zusatznutzen, weshalb alle Patienten mit Nusinersen behandelt werden, die gemäß Fachinformation behandelt werden können. Es liegen demnach im deutschsprachigen Raum kaum Daten von Patienten mit BSC-Therapie vor. Daten, die im Rahmen regelmäßiger Patientenbesuche vor der Aufnahme in das Register gewonnen wurden, werden retrospektiv dokumentiert. Dies ist zum vorgelegten Datenschnitt leider noch nicht in ausreichendem Maße erfolgt. Es liegen derzeit keine Daten für BSC-behandelte Patienten aus dem SMArtCARE-Register vor. Daher wurden für die relevante Fragestellung die Daten des SMArtCARE-Registers mit Daten aus dem italienischen ISMAR und dem spanischen Register CuidAME zusammengeführt. Es wurde ein gemeinsamer Datenpool aus den drei Registern gebildet.

ISMAR

Die Entwicklung des Registers des internationalen Konsortiums für spinale Muskelatrophie (iSMAC), einer prospektiven Kohortenstudie mit dem Titel ISMAR (Registernummer: MER-SMA-18-00 ISMAC (FPG ID 1894, keine Webseite verfügbar), ist das Ergebnis einer kontinuierlichen Zusammenarbeit zwischen drei großen nationalen Netzwerken in den USA, Italien und Großbritannien an 16 Standorten [27-29]. ISMAR sammelt harmonisiert prospektiv Daten von Patienten mit genetisch bestätigter 5q-SMA. Der Hauptzweck ist, mehr über die Krankheit und das Ansprechen auf Behandlungen zu erfahren. Es handelt sich demnach ebenfalls um ein Indikationsregister. Daten für das Register werden im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche − abhängig von ihrem aktuellen Behandlungsschema − erhoben.

ISMAR − Datenerfassung

Die drei Standorte arbeiten nach einem gemeinsamen elektronischen CRF (eCRF) mit einem gemeinsamen *data dictionary*.

Die in dieser Nutzenbewertung vorgelegten Daten stammen aus dem italienischen Registerteil. Die US-amerikanische Registererhebung wurden ausgeschlossen, weil die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht sichergestellt werden konnte. Die Daten aus dem britischen Registerteil konnten aufgrund der Datenverfügbarkeit ebenfalls nicht in die Registerstudie eingeschlossen werden.

ISMAR − Datenqualität

Die Qualitätskontrolle der ISMAR-Daten wird von einem medizinischen Monitor sowie einem Clinical Research Assistent und einem Datenmanager durchgeführt und sichergestellt.

ISMAR − Schulungen zur Datenerhebung

Es finden jährlich Interoperator-Variabilitätstests statt. Mindestens einmal im Jahr werden Physiotherapeuten geschult und monatliche Telekonferenzen mit den Physiotherapeuten aus den drei Netzwerken (Großbritannien, USA und Italien) abgehalten.

CuidAME

Ein drittes Register, CuidAME, welches für die Registerstudie eingeschlossen werden konnte, stammt aus Spanien. Dieses Register sammelt Daten aus sechs für die Versorgung von Patienten mit 5q-SMA relevanten Kliniken. Als Vorbild für das Register, dessen Aufbau und Organisation dient das SMArtCARE-Register. Die Orientierung an SMArtCARE stellt sicher, dass einrichtungsübergreifend vergleichbare Kriterien angewendet werden. Innerhalb von CuidAME werden alle SMA-Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung beobachtet. Es handelt sich demnach auch hier um ein Indikationsregister. Auch in diesem Register finden standardisierte und validierte Bewertungen zur Dokumentation der motorischen Funktion bei SMA-Patienten statt. Daten für das Register werden im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche − abhängig von ihrem aktuellen Behandlungsschema − erhoben. Hauptzweck des Registers ist die retrospektive und prospektive Überwachung aller SMA-Patienten zu einem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs von SMA und dem Einfluss medikamentöser Behandlung zu erlangen. Das CuidAME-Register ermöglicht die Aufnahme retrospektiver klinischer Daten in jenen Zentren, in denen derzeit Studien zum natürlichen Verlauf der 5q-SMA durchgeführt werden.

CuidAME − Datenerfassung

CuidAME ist ein Teil der SMArtCARE-Platform, die wiederum ein Teil der TREAT-NMD-Plattform ist. CuidAME verwendet die gleiche Software wie das SMArtCARE-Register, welche von OPEN App entwickelt wurde.

Diese Software entspricht den höchsten internationalen Standards für Datenschutz und Qualitätsmanagement (General Data Protection Regulation, GDPR). OPEN App hat mehrere Register für seltene und chronische Krankheiten entwickelt und ist offizieller Anbieter von europäischen Referenznetzwerken (Clinical Patient Management System, ERN-CPMS). Die Daten können zwischen verschiedenen Projekten und Registern miteinander verbunden werden. Die Dateneingabe findet alle 6 bis 12 Monate statt, da unbehandelte und behandelte Patienten in unterschiedlichen Abständen zu den Visiten erscheinen.

CuidAME − Datenqualität

Der koordinierende Datenmanager hat Zugriff auf Daten aus allen Zentren, um die Datenpflege und Überwachung der Daten durchzuführen. Die Implementierung und Aufrechterhaltung von Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsystemen erfolgt durch schriftliche Standard Operating Procedures (SOPs) und im Einklang mit Good Clinical Practice (GCP). Anhand des OPEN App-Systems werden die Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität geprüft. Vor Ort werden die Daten jährlich durch den Datenmanager überprüft.

CuidAME − Schulungen zur Datenerhebung

Die koordinierenden Ärzte und Physiotherapeuten schulen vor Start der Datenerhebung an neuen Standorten die standardisierte Beurteilung der motorischen Funktion anhand der validierten Messinstrumente. Weitere Unterstützung erfolgt bedarfsgerecht in der Regel nach Auftreten von relevanten Fragestellungen.

Detaillierte Beschreibung der Qualitätskriterien der SMA-Register

Die Kriterien für Datenqualität und Sicherstellung der Datenqualität werden in Tabelle 4-33 detailliert anhand des IQWiG Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ dargestellt. Die jeweiligen Registerbetreiber wurden hierzu schriftlich befragt [30-33]. Es wird anhand der nachfolgenden Kriterienliste evaluiert, ob und in welchem Ausmaß die einzelnen Kriterien erfüllt sind. Die Erfüllung der Kriterien ist gekennzeichnet mit ✓ (voll erfüllt), (✓) (teilweise erfüllt) und ☒ (nicht erfüllt).

Tabelle 4-33: Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für die vorliegende Nutzenbewertung aus den drei SMA-Registern

Kategorie	Qualitätskriterien	SMArtCARE	ISMAR	CuidAME
Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität	Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)	✓ [25; 34]	(✓) [28; 35]	✓ [33; 36]
	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	✓	(✓)	☒
	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	✓[1]	✓[1]	✓
	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	✓	✓[9]	✓
	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	✓[2]	✓[10]	✓2 (Ausschluss a und b)
	SOP-System zur Datenerhebung	✓[3]	✓	✓
	Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])	✓[4]	✓[11]	✓
	Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register	✓[5]	✓[12]	✓
	Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers	✓[6]	✓[13]	✓
	Nachhaltige Finanzierung	✓	✓	✓

Kategorie	Qualitätskriterien	SMArtCARE	ISMAR	CuidAME
Allgemeine Kriterien, die regelhaft für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen	✓[7]	✓[14]	✓
	Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben	✓	✓	✓
	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	✓	✓	✓
Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	✓	✓[15]	✓
	Verwendung valider Standard-Erhebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)	✓	✓	✓
	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	✓	✓	✓
	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	✓	☒[16]	✓
Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist	Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe	✓[8]	✓[8]	✓[8]
	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)	✓	✓	✓
	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte	✓	✓	✓
	Richtigkeit der Daten	✓	✓	✓
	Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder	✓	✓	✓
	Datenkonsistenz über die Zeit	✓	✓	✓

✓ (voll erfüllt), (✓) (teilweise erfüllt) und ☒ (nicht erfüllt)

[1] *data dictionary* vorhanden

[2] Genetisch bestätigte 5q SMA. Ausschlusskriterien sind (a) Weitere Arten von SMA (nicht 5q-SMA), (b) Patient ohne Rechtsfähigkeit, der die Art, Bedeutung und Konsequenzen des Registers nicht verstehen kann, (c) Teilnahme an einer Arzneimittel-Studie, sofern der Sponsor die Aufnahme des Patienten nicht ausdrücklich zulässt.

Kategorie	Qualitätskriterien	SMArtCARE	ISMAR	CuidAME

[3] SOPs des Clinical Trial Unit (CTU), Universitätsklinikum Freiburg

[4] CRFs haben definierte Wertebereiche. Regelmäßige Datenabfragen werden durchgeführt und die Überwachung ausgewählter Zentren / risikobasierte Überwachung ist geplant.

[5] Das Register verfügt über einen Audit-Trail, der automatisch alle in der Datenbank vorgenommenen Änderungen verfolgt, einschließlich des Autors sowie der Uhrzeit und des Datums der Änderung. Datensätze können „gespeichert" und „vollständig gespeichert" werden. Sobald ein Datensatz als „vollständig gespeichert" gesichert ist, wird er finalisiert. Für jede Änderung, die vorgenommen wird, nachdem ein Datensatz als vollständig gespeichert wurde, muss ein Grund für die Änderung in das System eingegeben werden, um den Datensatz aktualisieren zu können.

[6] Das Register verfügt über ein unabhängiges Lenkungsgremium mit genau definierten Verantwortlichkeiten (Protokoll). Es besteht aus Ärzten verschiedener Patientengruppen (Kinder / Erwachsene, Länder) und Patientenvertretern. Kein Mitglied des Lenkungsgremiums hat ein finanzielles Interesse.

[7] Es ist vorgesehen, das genaue Datum einzugeben.

[8] Alle in das Register eingeschlossenen Patienten wurden in die Analyse miteinbezogen.

[9] Das Register stellt sicher, dass der Standort während jedes Besuchs in den eCRF-Implementierungen geschult wird. Darüber hinaus erfolgt die Teilnahme an jährlichen Trainings bzgl. einer verlässlichen Dateneingabe und Schulung der Mitarbeiter bei jeder neuen CRF-Version. Des Weiteren finden wöchentliche Überprüfungen auf Inkonsistenz und wiederholte Schulungen statt. Die Schulungen werden in spezifischen SOP-Protokollen, die vom klinischen Personal unterzeichnet wurden, dokumentiert. Das Trainingsprotokoll wird in jedem Zentrum gespeichert.

[10] Patienten mit 5q-SMA. Patienten, die sich in klinischen Studien befanden oder befinden, werden von der prospektiven Datenerfassung im Register ausgeschlossen und nur demografische Daten oder retrospektive Daten (vor Einschluss) werden berücksichtigt.

[11] Der Status des Dateneingabeprozesses und Überprüfung finden monatlich statt. Der Supervisor der koordinierenden Standorte überprüft mindestens alle 1 – 2 Wochen die Dateneingabe, um den Status der Abfragen zu überprüfen, Informationen über den Prozess zu sammeln, die häufigsten Eingabefehler zu besprechen und anzukündigen, wenn Reporte ausgegeben werden sollen, damit vorab alle Daten im eCRF final eingegeben und gecheckt sind. Zu den weiteren Aktivitäten zählen: Überwachung von Änderungen im eCRF, Teilnahme an nationalen und internationalen Treffen der CRF-Überprüfung, Bereitstellung von Datenberichten und Unterstützung für die Zentren. Ein nationaler Supervisor überwacht zusätzlich jede Woche die Dateneingabe per Excel-Bericht. Das Excel gruppiert die wichtigsten Informationen, die von jedem Zentrum eingegeben werden. Dies zielt darauf ab, fehlende Werte, Dateneingabefehler und Inkonsistenzen zu erkennen. Nach der Überprüfung der Daten wird eine E-Mail mit der Anfrage an das Dateneingabepersonal des betroffenen Zentrums gesendet und die Befunde werden gelöst. In der Woche nach der Überprüfung kontrolliert der Koordinator, ob die Abfrage erfolgreich gelöst und im eCRF implementiert wurde. Quelldokumente werden wie bei GCP gesammelt und gemeldet. In jedem Zentrum wird ein Delegierungsprotokoll gespeichert, um die Rolle und Verantwortung festzulegen. Wenn Quelldokumente geändert werden, erfolgt die Korrektur gemäß den GCP-Regeln.

[12] Die ISMAC-Register arbeiten per Web-Softwaresystem (CRF). In Italien füllen und überprüfen alle Ärzte, Therapeuten, Koordinatoren, Vorgesetzten, Krankenschwestern und Dateneingabemitarbeiter die CRFs mithilfe des ISMAC-Registers. Jedes Update des CRF ist einer neuen Version der Software zugeordnet. Alle Versionen, die vergangenen und die aktuellen, werden in einem Software-Repository gespeichert und dokumentiert. Das IT-Team und die Koordinatoren verwalten die Dokumentation des italienischen data dictionary, in der die CRF-Änderungen nachverfolgt werden, sowie die Unterschiede zwischen dem italienischen CRF und einem universellen CRF für das Konsortium (Golden Source).

[13] Biogen stellt Mittel für das Register bereit und arbeitet mit dem Register zusammen, hat jedoch kein geistiges Eigentum an den Daten oder kontrolliert Entscheidungen über deren Veröffentlichung.

[14] Anonymisierte Daten werden in Analysen verwendet, genaue Daten sind jedoch verfügbar.

Kategorie	Qualitätskriterien	SMArtCARE	ISMAR	CuidAME
[15] gemäß ICD-9 [16] Aufgrund der Tatsache, dass die Datenpools nicht verknüpfbar sind, werden die Daten harmonisiert und anschließend gemeinsam ausgewertet. [17] Basiert auf der TREAT-NMD-Plattform (Interoperabilität) CTU = Clinical Trials Unit, eCRF = elektronischer Case Report Form, ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, GCP = Good Clinical Practice, MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOP = Standard Operating Procedure Quellen: Qualitätskriterien der einzelnen Register [30; 31; 33]				

Die fragestellungsbezogenen Kriterien werden im nächsten Abschnitt detailliert betrachtet. Die Repräsentativität der Stichprobe ist voll erfüllt, da alle Typ 3 SMA-, adulte Typ 3 SMA- und Typ 4 SMA-Patienten mit vollständigen Daten, die in die drei Register eingeschlossen wurden in die Datenanalyse eingegangen sind. Es fand demnach eine Vollerhebung statt. Die Analyse ist aufgrund der geringen Anzahl der Betroffenen eine Herausforderung und das Sammeln einer großen Menge an verwertbaren Daten ist schwierig.

Die Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs) und die Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte werden durch die Anwendung des *mixed effect model* sichergestellt.

Der präspezifizierte statistische Analyseplan zur Auswertung der Daten aus den drei Registern definierte die Dauer, die Art, den Umfang, die Auswertung und das Format sowie die Methodik der patientenrelevanten Endpunkte und deren Erfassung [37]. Als Sensitivitätsanalyse wurde neben den präspezifizierten gemischten Modellen (*standard mixed-effects models*) noch stückweise linearen gemischten Modelle (*piecewise linear mixed-effects models*) angewendet.

Die für die Analyse relevanten Confounder wurden auf Basis wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von zwei unabhängigen Fachexperten identifiziert. Um diesen Überblick über relevante Confounder zu ergänzen, wurde eine Handrecherche nach potenziellen Confoundern bei SMA durchgeführt. Diese Suche ergab, dass das Alter zu Studienbeginn [7; 8; 38], das Alter bei Symptombeginn [39-41] und die *SMN2*-Kopienzahl [42-45] die wichtigsten Confounder sind. Diese wurden auch überwiegend in den klinischen Studien zu Nusinersen bestätigt.

Die Daten sind als relevant anzusehen, da die berücksichtigten Confounder, die bei SMA und der hier untersuchten Fragestellung relevanten Confounder abdecken. Darüber hinaus waren Endpunkte und Confounder ausreichend ähnlich in den drei Registerdatensätzen definiert. Die in die Datenanalyse eingeflossenen Confounder Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte der jeweiligen Messinstrumente repräsentieren gemäß der Literatur und zwei unabhängigen Experten die relevanten Confounder bei SMA. Es gibt demnach statistische und krankheitsbedingte Confounder für die eine Adjustierung in den statistischen Modellen vorgenommen wurde.

Die Datenkonsistenz über die Zeit wurde sichergestellt, indem in jedem Register – wie vorne beschrieben – regelmäßige standardisierte Datenkontrollen stattfanden. Die Formate und Definitionen der in das Register eingegebenen Daten sind im Zeitverlauf und in den verschiedenen Registern konsistent.

Zusammenfassend steht demnach fest, dass die Auswertungen im Rahmen dieser Nutzenbewertung ausreichend sicher interpretierbar sind.

Patientenrelevante Endpunkte der SMA-Register

Für eine einheitliche und standardisierte Erfassung der motorischen Funktion wird die Beurteilung des Funktionsstatus in den vorgelegten drei Registern durch eine Standardisierung mittels validierter motorischer Funktionsdiagnostik (wie z.B. HFMSE) einrichtungs- und patientenübergreifend gewährleistet. Die Physiotherapeuten und Ärzte wurden in allen drei Registern regelmäßig geschult, um Veränderungen im Krankheitsverlauf mit gleichen Maßstäben zu messen. Diese Expertise wurde innerhalb der drei Register durch praktische Erfahrung im Rahmen von klinischen Studien, Schulungen und der Teilnahme an Kursen zu motorischen Funktionstests erlangt. Dies gewährleistet eine Vergleichbarkeit der Daten der drei Register.

Die Erhebung der Mortalität erfolgte nicht in den für diese Nutzenbewertung zur Verfügung stehenden Daten. Eine erhöhte Sterblichkeit ist aber weder auf Basis des Krankheitsverlaufs noch auf Basis der Verabreichung von Nusinersen als relevant anzusehen. Klinische Daten der CHERISH-Studie zeigen, dass lediglich zwei Patienten unter vorangegangener BSC- bzw. Nusinersen-Behandlung versterben.

Es zählten diese erhobenen Parameter der drei Register dazu:

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Beurteilung validierter motorischer Parameter:

A. Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)
B. Revised Upper Limb Module (RULM)-Test
C. 6 minute walk test (6MWT)

Die körperliche Funktionalität wurde hier im Mittel 18 Monate innerhalb der Register beobachtet (Alter bei Baseline minus Alter beim letzten Follow-up) (Tabelle 4-335).

Die Erfassung motorischer Meilensteine gemäß WHO, die in den klinischen Studien zu Nusinersen erhoben wurden, konnten in den Registerdaten nicht extrahiert werden. Die Datenlage war lückenhaft. Es lagen lediglich für maximal 8 von 375 Patienten WHO-Meilensteine vor [46]. Zudem wird kein Lebensqualitätsfragebogen in den Registern eingesetzt.

Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheit erfolgt die Erfassung von:

A. Unerwünschten Ereignissen (UEs)
B. Schwerwiegenden UEs (SUEs)

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [12]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Registerstudie der Evidenzstufe IV. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Aspekte, wie zum Beispiel die Einhaltung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, bewertet. Auf Endpunktebene wurden außerdem Aspekte u. a. zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Aspekte berücksichtigt.

Die eingeschlossenen Register wurden anhand der Kriterien des Transparent Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data (RECORD) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Tabelle 4-40 umfassend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der hier präspezifizierten Analyse und der Berücksichtigung relevanter Confounder sowie der Erfüllung der Qualitätsanforderungen der einzelnen Register kann ein Zusatznutzen von Nusinersen in den Patientenpopulationen gezeigt werden.

Morbidität

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Registerdaten (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens

Registerdaten (Typ 3 SMA) **Dimension** Endpunkt	***Standard mixed-effects models*** **BSC (N = 34) vs. Nusinersen (N = 375)** **Sensitivitätsanalyse: *piecewise linear mixed effects models* (N = 123)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Beta-Schätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Morbidität: Motorik		
HFMSE (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,01776 [-0,03120; -0,00433] p = 0,0096 Slope nach Behandlung: 0,03099 [0,02322; 0,03877] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,04876 [0,03323; 0,06428] p < 0,0001 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,02267 [-0,02775; -0,0176] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,02787 [0,01233; 0,04341] p = 0,0005	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
RULM (Zeit in Wochen)[1]	Slope vor Behandlung: 0,0154 [-0,00246; 0,03326] p = 0,0909 Slope nach Behandlung: 0,02062 [0,01373; 0,02752] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,005228 [-0,01391; 0,02437] p = 0,5919 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,017-0,02487; -0,00913] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,009964 [0,000261; 0,01967] p = 0,0442	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
6MWT (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,1943 [-0,6554; 0,2669] p = 0,4079 Slope nach Behandlung: 0,3871 [0,2520; 0,5221] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,5813 [0,1008; 1,0619] p = 0,0179 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,1319 [-0,2028; -0,0609] p = 0,0003 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,05383 [-0,2707 0,3784] p = 0,7442	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Sicherheit	Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse auf.	

[1] Patienten; die zu Baseline bereits das Maximum des Scores erreicht hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen

BSC = Best-Supportive-Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test

Standard mixed-effects models und *piecwise linear mixed effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Registerdaten (Erwachsene) und Ausmaß des Zusatznutzens

Registerdaten (Erwachsene) **Dimension** Endpunkt	***Standard mixed-effects models*** **BSC (N = 17) vs. Nusinersen (N = 235)** **Sensitivitätsanalyse: *piecewise linear mixed effects models* (N = 75)** ***Nusinersen vs. BSC*** **Beta-Schätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Morbidität: Motorik		
HFMSE (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,01129 [-0,03289; 0,01031] p = 0,3050 Slope nach Behandlung: 0,02907 [0,01930; 0,03884] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,04037 [0,01666; 0,06407] p = 0,0009 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,00006 [-0,00955; 0,009428] p = 0,9903 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,02575 [0,01038; 0,04112] p = 0,0011	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
RULM (Zeit in Wochen)[1]	Slope vor Behandlung: 0,0261 [-0,0339; 0,08611] p = 0,3929 Slope nach Behandlung: 0,01608 [0,006778; 0,02539] p = 0,0007 Unterschied in Slopes: -0,01002 [-0,07074; 0,0507] p = 0,7457 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,01442 [-0,02557; -0,00328] p = 0,0115 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,004552 [-0,00674; 0,01584] p = 0,4275	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
6MWT (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,7148 [-1,2789; -0,1506] p = 0,0133 Slope nach Behandlung: 0,2633 [0,09922; 0,4274] p = 0,0018 Unterschied in Slopes: 0,978 [0,3906; 1,5655] p = 0,0012 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,2393 [-0,349; -0,1297] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): -0,03399 [-0,4373; 0,3694] p = 0,8675	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Sicherheit	Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse auf.	

[1] Patienten; die zu Baseline bereits das Maximum des Scores erreicht hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen

BSC = Best-Supportive-Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test

Standard mixed-effects models und *piecwise linear mixed effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte

Morbidität

Nach der Adjustierung gemäß Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der SMN2-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des **HFMSE-Scores** über die Zeit (Typ 3 SMA: $p < 0,0001$ bzw. Erwachsene: $p = 0,0009$). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg, während unbehandelte Patienten eine signifikante Abnahme zeigten. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit dieser Effekte. Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg im **RULM-Score**, während unbehandelte Patienten einen stabilen Verlauf zeigten. Die Nusinersen-Therapie führt demnach zu einer Steigerung der Armfunktion über die Zeit. Dies stellt ein Behandlungsziel dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich Armfunktion verlieren [47]. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit dieser Effekte. Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate im **6MWT** über die Zeit vor (Typ 3 SMA: $p = 0,0179$ bzw. Erwachsene $p = 0,0012$). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg, während unbehandelte Erwachsene eine signifikante Abnahme zeigten. Typ 3 SMA-Patienten zeigten eine nummerische Abnahme im 6MWT vor Behandlung. Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Wie auch in vielen anderen qualitativ hochwertigen Registern werden unerwünschte Ereignisse nicht standardisiert erhoben und es findet sich keine Anwendung der MedDRA-Klassifikation [48]. Aus Transparenzgründen werden die Daten dennoch vorgelegt, aber als nicht aussagekräftig bewertet.

Es waren lediglich für 10 BSC-behandelte Typ 3 SMA-Patienten und 344 Nusinersen-behandelte Typ 3-SMA Patienten Einträge zu unerwünschten Ereignissen in den Registern SMArtCARE und ISMAR vorhanden. Die Vergleichsgruppe von 10 Patienten erlitt in der Beobachtungszeit von 11 Monaten kein SAE und kein AE. Patienten unter Nusinersen-Therapie erfuhren basierend auf der Verabreichung via Lumbalpunktion Nebenwirkungen wie das Post-Lumbalpunktion-Syndrom (7 Ereignisse). Es ist gut behandelbar und tritt nur vorrübergehend kurz nach der Behandlung auf. Es zeigte sich letztlich kein Behandlungsunterschied. Es waren lediglich für bis zu 12 BSC-behandelte erwachsene Patienten und bis zu 225 Nusinersen behandelte erwachsene SMA Patienten Einträge zu unerwünschten Ereignissen in den Registern SMArtCARE und ISMAR vorhanden. Erwachsene Patienten unter Nusinersen-Therapie erfuhren ebenfalls basierend auf der Verabreichung via Lumbalpunktion Nebenwirkungen wie das Post-Lumbalpunktion-Syndrom (81 Ereignisse). Es zeigte sich letztlich kein Behandlungsunterschied.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Typ 3 SMA-Patienten und adulte SMA-Patienten aus Indikationsregistern

In der Auswertung zeigen sich in den linearen Effektmodellen der SMA-Indikationsregister signifikante Vorteile für Nusinersen bei den folgenden Endpunkten (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-36: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (SMA-Indikationsregister)

SMA-Indikationsregister (Präspezifizierte Analysen)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität • Verbesserung im HFMSE bei Typ 3 SMA und Erwachsenen, • Verbesserung im RULM bei Typ 3 SMA und Erwachsenen, • Verlängerung der Gehstrecke im 6MWT bei Typ 3 SMA und Erwachsenen,
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
• Keine signifikanten Effekte
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test

Die SMA-Indikationsregister SMArtCARE, ISMAR und CuidAME sind als qualitativ hochwertige Indikationsregister anzusehen und lassen eine valide Ableitung des Zusatznutzens von Nusinersen zu. Es zeigten sich in den patientenrelevanten Endpunkten HFMSE, RULM und 6MWT signifikante Vorteile einer Nusinersen-Therapie gegenüber BSC. Es ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

4.1.7 Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich zu natürlicher Verlaufskohorte

Die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten, CS12 Nusinersen-therapierte Patienten und Patienten unter BSC-Therapie aus der Publikation von Montes et al. (2018) wurde mittels PSM-Modell sicher gestellt. Die Faktoren Geschlecht, Alter zu Baseline und der Baselinewert im 6MWT flossen als demographische Charakteristika in das Modell mit ein. Letztlich wurden 13 Paare gematcht.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen indirekten Vergleich als hoch eingestuft. Nichtsdestotrotz sind die Daten und die Analysen mit den damit verbundenen Effekten trotz der geringen Fallzahlen in Anbetracht des Matching-Verfahrens und der Confounder-Adjustierung im gemischten Modell valide. Es zeigt sich demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial der gezeigten Effekte.

In der BSC-Kohorte ist eine Abnahme der Gehstrecke von 0,17 Metern zu beobachten. In der CS12 Nusinersen-Kohorte hingegen ist eine signifikante Steigerung der Gehstrecke um 0,85 Meter zu beobachten (Tabelle 4-394 und Abbildung 4-24). Der Krankheitsverlauf in den beiden Kohorten ist signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-395). Es ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

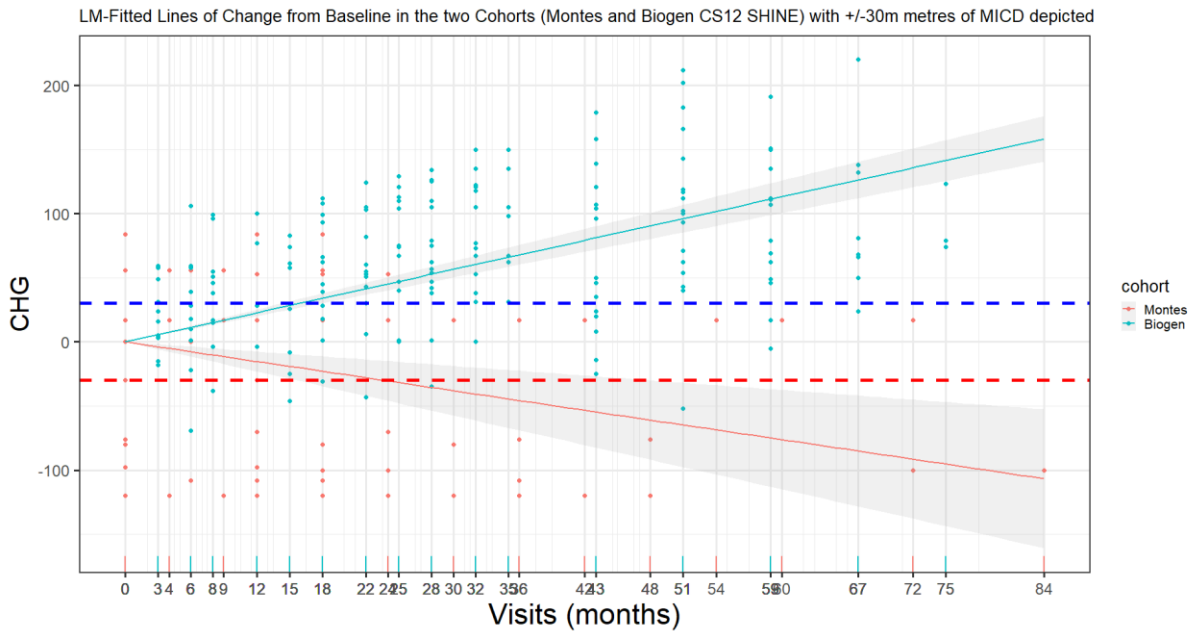


Abbildung 4-24: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC
Die auf- und absteigenden Linien stammen aus dem angepassten linearen gemischten Modell

4.1.8 Gesamtfazit zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA

Zusammenfassend zeigte sich bei SMA-Patienten mit späterem Krankheitsbeginn ein Vorteil einer Nusinersen Behandlung im Vergleich zu BSC [ITT: erheblicher bis beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität, geringer bis beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit; Typ 2 SMA: beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität und beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit; Typ 3 SMA: geringer bis erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität]. Dieser Vorteil wird durch das Ergebnis der Meta-Analyse der CHERISH und EMBRACE-Teilpopulation sowie durch die Registeranalyse und den indirekten Vergleich bestätigt. Hier zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten einer Nusinersen-Therapie in der Dimension Sicherheit bzw. Morbidität. Nachteile in der Sicherheit ergeben sich primär durch die Art der Verabreichung.

In der finalen Schlussfolgerung wird daher ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn abgeleitet. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen für oben genannte Indikation anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studien CHERISH sowie EMBRACE (Tabelle 4-37 bis Tabelle 4-38). Zudem ist das Ziel des vorliegenden Dossiers die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen anhand der besten verfügbaren Evidenz für Patienten mit Typ 3 SMA und adulte SMA-Patienten (sowohl Typ 3 als auch Typ 4) aus den Registern SMArtCARE, ISMAR sowie CuidAME. Die Ergebnisse der Registerstudie werden anhand von erhobenen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt (Tabelle 4-37).

Patientenpopulation

Spinraza® (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierter SMA [1]. Dieses Modul 4 A.2 beinhaltet Daten zu Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn (CHERISH und Meta-Analyse über CHERISH und EMBRACE). Ergänzend werden die Endpunkte, welche auch in der Studie CHERISH erhoben wurden, aus der Gesamtstudie EMBRACE dargestellt, die ebenfalls Patienten mit späterem Krankheitsbeginn enthält. Die vollständige Studie EMBRACE wird im Modul 4 A.1 dargestellt. Dieses Modul 4

A.1 beinhaltet zudem Daten zu Typ 3 SMA und adulten SMA-Patienten (sowohl Typ 3 als auch Typ 4), die in das SMArtCARE, ISMAR sowie CuidAME Register eingeschlossen werden konnten.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation [1].

Begründung für die Anpassung der Dosierung in der Fachinformation:

In Abstimmung mit der EMA wurden die unterschiedlichen Dosierungsschemata der beiden Studien ENDEAR und CHERISH in einer Dosierung gemäß Fachinformation vereint. Es wurde eine fixe Dosierung von 12 mg mit vier Aufsättigungsdosen an den Tagen 0, 14, 28 und 63 und Erhaltungsdosen alle vier Monate als geeignet erachtet.
Die zugrundeliegende Biologie von SMA und der Wirkmechanismus von Nusinersen sind gleichwertig bei allen Patienten und unabhängig vom Phänotyp. Die bisher generierten Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit einer Dosisanpassung anhand des Alters oder des Cerebrospinal fluid (CSF)-Volumens. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die sog. Area under the Curve (AUC) ist bei einer fixen oder an das Alter angepassten Dosis vergleichbar. Es zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition über verschiedene Altersgruppen hinweg. Die geringen Dosisunterschiede von ≤ 20 % zwischen einer fixen oder einer an das Alter angepassten Dosis führen zu dem Schluss, dass kein klinisch bedeutender Vorteil einer an das Alter angepassten Dosierung gegenüber einer fixen Dosierung besteht. Da das CSF-Volumen nach dem Alter von 2 Jahren relativ konstant bleibt [49], wird davon ausgegangen, dass das Dosierungsschema im Laufe der Behandlung eines Patienten nicht angepasst werden muss. Simulationen, die auf dem aktualisierten Pharmakokinetik-Modell basieren, zeigten, dass sich die CSF-AUC zwischen den Altersgruppen nicht unterscheidet. Dies führte dazu, dass eine an das Alter des Patienten angepasste Dosierung nicht notwendig erachtet wird.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie ist BSC (siehe 3.1 Modul 3).

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog[1], zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie geeignet sein.

[1] Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Absatz 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung, z. B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, operative Maßnahmen (z. B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement und Hilfsmittel in Betracht.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-37: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Anzahl Todesfälle Zeit bis zum Ereignis
Morbidität		
Motorik	HFMSE	Responderanalyse Zeit bis zum Ereignis Veränderung zu Baseline
	Motorische Meilensteinen gemäß WHO	Anzahl Zeit bis zum Ereignis
	RULM	Veränderung zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL Version 3.0 und 4.0		Veränderung zu Baseline
ACEND*		Veränderung zu Baseline
Sicherheit		
Hospitalisierung		Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis
UEs		Anzahl Zeit bis zum Ereignis
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl Zeit bis zum Ereignis
SUEs		Anzahl Zeit bis zum Ereignis

* durch die Eltern oder Erziehungsberechtigte

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

Tabelle 4-38: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EMBRACE

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

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

* Nur in Modul 4 A.1 dargestellt

(S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination

Tabelle 4-39: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Registeranalyse

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Morbidität		
Motorik	HFMSE	Slope vor und nach Behandlungsbeginn mit Nusinersen
	RULM	Slope vor und nach Behandlungsbeginn mit Nusinersen
	6MWT	Slope vor und nach Behandlungsbeginn mit Nusinersen
Sicherheit		
UEs		Anzahl Deskriptive Auflistung
SUEs		Anzahl Deskriptive Auflistung
6MWT = 6 minute walk test, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis		

Studientyp

Die zwei für die vorliegende Nutzenbewertung von Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn relevanten Studien CHERISH sowie EMBRACE waren randomisierte, doppelblinde, multinationale, multizentrische, scheininterventions-kontrollierte Phase-III- bzw. Phase II-Studien mit einer Studiendauer der randomisiert kontrollierten Phasen von 16 bzw. 15 Monaten pro Studienteilnehmer.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Registeranalyse basiert auf mindestens 6-Monats-Daten aus drei Registern:

1. SMArtCARE: prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz)
2. ISMAR: prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register in Italien
3. CuidAME: prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register in Spanien

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 Studien Typ und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung und den genannten Kriterien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien:

RCT

Tabelle 4-40: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien für Abschnitt 4.3.1.1

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	Patienten mit SMA	Patientenpopulation abweichend
2	**Intervention**	Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	BSC	Abweichende Vergleichstherapie
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	**Studiendesign**	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
6	**Studiendauer**	≥ 12 Monate	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	**Publikationstyp**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter,

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	**Studienstatus**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
BSC = Best Supportive Care; SMA = spinale Muskelatrophie			

Register

Tabelle 4-41: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Register für Abschnitt 4.3.2.3.1

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)
1	**Patientenpopulation**	Patienten mit Typ 3 SMA und erwachsene SMA-Patienten (sowohl Typ 3 als auch Typ 4)	Patientenpopulation abweichend
2	**Intervention**	Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	BSC DMT-unbehandelt	Abweichende Vergleichstherapie
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	**Studiendesign**	Register	Abweichende Studiendesigns
6	**Studiendauer**	Registerdaten der dokumentierten Patienten für wenigstens 6 Monate verfügbar	Beobachtungsdauer unter 6 Monaten
7	**Publikationstyp**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht eines Registers verfügbar oder Datenabfrage möglich).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen
8	**Studienstatus**	Eingestellte oder aktiv laufende Register mit Ergebnissen für die beobachteten Patienten.	Register ohne Datenverfügbarkeit
BSC = Best Supportive Care; DMT = Disease Modifying Treatment; SMA = spinale Muskelatrophie			

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-42: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich für Abschnitt 4.3.2.3.6

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Ausschlusskriterium (A)
1	**Patientenpopulation**	Patienten mit Typ 3 SMA	Patientenpopulation abweichend
2	**Intervention**	Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation oder BSC oder DMT-unbehandelt	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	Auf die Einschränkung auf eine Vergleichstherapie wurde verzichtet, da dies für einen indirekten Vergleich als nicht sinnvoll erachtet wird.	
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	**Studiendesign**	Prospektive Interventions- oder Beobachtungsstudien	Abweichende Studiendesigns
6	**Studiendauer**	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben
7	**Publikationstyp**	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation inklusive Studiendaten).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen
8	**Studienstatus**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
BSC = Best Supportive Care; DMT = Disease Modifying Treatment; SMA = spinale Muskelatrophie			

Patientenpopulation

RCT: Gemäß der Zulassung von Nusinersen umfasst die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet Patienten mit 5q-SMA [1].

Register: Die aus Registern beinhalteten Daten zu Typ 3 SMA und adulten SMA-Patienten (sowohl Typ 3 als auch Typ 4) wurden dem SMArtCARE, ISMAR sowie CuidAME Register entnommen.

Indirekter Vergleich: Für den indirekten Vergleich wurden Patienten mit Typ 3 SMA eingeschlossen.

Intervention und Vergleichstherapie

RCT: Die zu bewertende Intervention ist Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit spinaler Muskelatrophie ist Best Supportive Care (BSC) (siehe 3.1 Modul 3).

Register: In der vorliegenden Registeranalyse wird untersucht, welchen Zusatznutzen Nusinersen-behandelte Patienten gegenüber Patienten aufweisen, die keine medikamentöse SMA-Therapie erhalten (DMT-unbehandelt)/BSC-Therapie erhalten. Daher wurden auch Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf als Vergleichstherapie zugelassen.

Indirekter Vergleich: Für einen indirekten Vergleich von Nusinersen-behandelten Patienten mit solchen Patienten, die BSC erhielten, wurde nach Studien gesucht, die eine dieser Behandlungen einsetzten. Auf die Einschränkung auf eine Vergleichstherapie wurde verzichtet, da dies für einen indirekten Vergleich als nicht sinnvoll erachtet wird.

Endpunkte

Gemäß der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten Endpunkten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen. Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet. Relevante Studien für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers müssen daher mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt dieser vier Dimensionen untersuchen. Sie beinhalten mindestens einen der in Tabelle 4-44 und Tabelle 4-46 genannten patientenrelevanten Endpunkte. Die Liste der Endpunkte entspricht den Hinweisen des G-BA aus den Beratungsgesprächen und der Nutzenbewertung von Nusinersen aus dem Jahr 2017 [3; 50-52].

Studientyp

RCT: Für die Beantwortung der Fragestellung ist eine Evaluation auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien möglich. Der höchste Evidenzgrad wird RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs zugeordnet [11]. Bei Verfügbarkeit einer geeigneten RCT werden deshalb in den Dossierteilen Modul 4 A.1 und 4 A.2 ausschließlich Untersuchungen mit RCT-Studiendesign in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Studien geringerer Evidenzstufen (Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen) werden bei dieser Selektion ausgeschlossen.

Register: Für die Beantwortung der Fragestellung aus krankheitsspezifischen Registern wurde nach der bestverfügbaren Evidenz gesucht.

Indirekter Vergleich: Das Studiendesign wurde auf prospektive Interventions- oder Beobachtungsstudien eingegrenzt, da für den indirekten Vergleich auch Behandlungsarme aus verschiedenen, z. B. einarmigen Studien herangezogen werden können.

Studiendauer

RCT: Die Studiendauer wurde gemäß G-BA Beratungsgespräch auf mindestens 12 Monate beschränkt [50].

Register: Da bei Registern die Studiendauer nicht definiert ist, wurde nur solche Register berücksichtigt, die über Daten der dokumentierten Patienten für wenigstens 6 Monate verfügten.

Indirekter Vergleich: Um valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vergleichen zu können, muss die Studiendauer für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein und wird daher nicht anderweitig eingeschränkt

Publikationstypen

RCT: Studien, für die weder ein Studienbericht, eine Volltextpublikation oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister, der Webseite des G-BA oder dem Suchportal der European Medicines Agency (EMA) verfügbar sind, werden bei dieser Selektion ausgeschlossen. Dies gilt ebenso für Studien, für die noch keine Ergebnisse oder nur Auszüge von Ergebnissen vorliegen (wie z.B. ‚Conference Abstract', ‚Note', etc.), da bei Fehlen umfassender Informationen das Verzerrungspotential und die Ergebnissicherheit der Studie nicht abschließend bewertet werden können.

Eingeschlossen werden alle Publikationstypen, die grundsätzlich Primärdaten enthalten könnten. Narrative Übersichtsartikel (‚Review'), meinungsbildende, kommentierende Artikel, wie z. B. ‚Letters to the Editor', ‚Comments', usw. werden ausgeschlossen.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ebenfalls von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Register: Hinsichtlich Registerdaten werden alle Publikationstypen deren Berichterstattung ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen ermöglicht, eingeschlossen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht eines Registers verfügbar oder Datenabfrage möglich). Bei Fehlen umfassender Informationen können das Verzerrungspotential und die Ergebnissicherheit der Daten nicht abschließend bewertet werden.

Indirekter Vergleich: Eingeschlossen werden alle Publikationstypen, die grundsätzlich Primärdaten enthalten könnten. Die Berichterstattung muss daher ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen enthalten (z. B. Vollpublikation inklusive Studiendaten).

Studienstatus

Für alle Recherchen gilt, dass sowohl laufende als auch abgeschlossene Studien, bzw. aktive oder bereits eingestellte Register berücksichtigt wurden. Die Voraussetzung zum Einschluss ist jeweils die Verfügbarkeit von Daten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den Wirkstoff Nusinersen zu der oben genannten Fragestellung wurde am 15.09.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie am in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Nusinersen und den entsprechenden Synonymen gesucht. Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Treffern wurden keine Blöcke nach Indikation und Studientyp in der Suchstrategie verknüpft und auch keine Filter verwendet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-40) sichergestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach Registern zur 5q-SMA, die Patientendaten und Daten zur Therapie mit dem Wirkstoff Nusinersen erheben, wurde zu der oben genannten Fragestellung erstmalig am 04.11.2019 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Ein Update dieser Recherche erfolgte am 16.09.2020.

Für den indirekten Vergleich unter Abschnitt 4.3.2.3.6 wurde die gleiche Recherche wie für Register vom 16.09.2020 verwendet. Die dort erzielten Treffer wurden nach spezifisch angepassten Kriterien (s. Tabelle 4-42) ausgewertet.

In jeder Datenbank wurde nach der Indikation und mit entsprechenden Schlagworten nach dem Studientyp gesucht. Es wurden keine zusätzlichen Filter verwendet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-40) sichergestellt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (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.

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde am 15.09.2020 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Nach Ergebnisberichten zu eingeschlossenen Studien wurde außerdem am 22.09.2020 im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) gesucht.

Die Suche nach Registerdaten wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde am 26.09.2020 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Nach Ergebnisberichten zu eingeschlossenen Studien bzw. Registern wurde außerdem im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 26.09.2020 gesucht.

Auf eine systematische Suche in Studienregistern zum indirekten Vergleich wurde verzichtet.

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[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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.

Die Webseite des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien und dem Wirkstoff eine Suche durchsucht. Das Ergebnis dieser Suche ist in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungssoftware

[2] 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

(Endnote X8) um mögliche Duplikate bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Duplikate manuell aussortiert.

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

Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens 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 Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien und der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben der VerfO des G-BA (siehe Anhang 4-F) bewertet.

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

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

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

Aufgrund der Sammlung der Daten aus drei europäischen Registern wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten Endpunkte als „hoch“ bewertet. Diese Bewertung und die zugrundeliegenden Quellen wie Registerprotokolle und der statistische Analyseplan sowie Vollpublikationen sind in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurden drei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studien ENDEAR und CHERISH, sowie EMBRACE. Die Studie ENDEAR, sowie die Gesamtstudie EMBRACE werden in Modul 4 A.1 dargestellt.

Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen [53-56].

Ausgehend von TREAT-NMD als führende Organisation im Bereich der Sammlung und Konsolidierung von Informationen über das Fortschreiten neuromuskulärer Erkrankungen wurden drei europäische Indikationsregister zur SMA identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Register SMArtCARE, ISMAR und CuidAME.

Das Design und die Methodik dieser Register werden in Abschnitt 4.3.2.3 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des RECORD-Statements sowie des Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Registerprotokollen und dem statistischen Analyseplan entnommen [34-37].

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit später einsetzenden SMA werden die Zulassungsstudien CHERISH sowie EMBRACE herangezogen.

Patientencharakteristika der Studie CHERISH

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

Tabelle 4-43: CHERISH – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter, Geschlecht
Geografische Region	Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum
Ethnie	Hispano oder Latino, Nicht Hispano oder Latino
Abstammung	Asiaten, Schwarze, Kaukasier, Divers
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen, Anzahl der Patienten mit Rollstuhl, Anzahl der Patienten mit Physiotherapie, Anzahl der *SMN2*-Kopien
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	

Tabelle 4-44 und Tabelle 4-46 stellen eine detaillierte Übersicht über die erhobenen Endpunkte und Messzeitpunkte dar.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie CHERISH

Tabelle 4-44: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie CHERISH

Endpunkt		Operationalisierung
Mortalität		
Tod		Gesamtrate der Todesfälle Zeit bis zum Ereignis
Morbidität		
Motorik	HFMSE	Responderanalyse Zeit bis zum Ereignis Veränderung von Tag 92, 169, 274 365 und 456 zu Baseline
	Motorische Meilensteinen gemäß WHO	• Anzahl Patienten mit neuem motorischem Meilenstein • Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein • Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient (Veränderung von Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12) und Tag 456 (Monat 15) zu Baseline) • Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können • Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird • Anzahl der Patienten, die frei stehen können • Zeit bis freies Stehen erreicht wird • Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können • Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird • Anzahl der Patienten, die frei gehen können • Zeit bis freies Gehen erreicht wird
	RULM	Veränderung von Tag 92, 169, 274 365 und 456 zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL Version 3.0 und 4.0		Veränderung von Tag 92, 169, 274, 365 und 456 zu Baseline
ACEND*		Veränderung von Tag 169 und 456 zu Baseline
Sicherheit		
Hospitalisierung		Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis

Endpunkt	**Operationalisierung**
UEs	**UEs (total):** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE • Zeit bis zum UE • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) **UEs gemäß Schweregrad** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad • Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt
SUEs	SUEs (total) • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE • Zeit bis zum SUE • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)
* Eltern oder Erziehungsberechtigte ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventor, PT = Preferred Term, RULM = Revised Upper Limb Module, SOC = System Organ Class, SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, UE = Unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization	

Patientencharakteristika der Studie EMBRACE

In diesem Modul werden nur die Endpunkte dargestellt, für die eine Meta-Analyse möglich ist, für eine vollständige Betrachtung der Studie EMBRACE siehe Modulteil 4 A.1.

Für die Studie EMBRACE werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline dargestellt:

Tabelle 4-45: EMBRACE – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht
Krankheitsvorgeschichte	Schwangerschaftsdauer
Geografische Region	Nordamerika, Deutschland
Ethnie	Hispano oder Latino, Nicht Hispano oder Latino, Nicht berichtet
Abstammung	Asiatisch, Kaukasier, Andere, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Alter bei Diagnosestellung, *SMN2*-Kopienzahl, Vorliegen bestimmter Krankheitsmerkmale (z. B. Verzögerungen der motorischen Entwicklung oder Schluckbeschwerden etc.)
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	

Patientenrelevante Endpunkte der Studie EMBRACE

Tabelle 4-46: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EMBRACE

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle Zeit bis zum Ereignis
Sicherheit	
Hospitalisierungen	Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	Häufigkeit Zeit bis zum Ereignis
UEs	**UEs (total):** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE • Zeit bis zum UE • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) **UEs gemäß Schweregrad** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad • Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt
SUEs	SUEs (total) • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE • Zeit bis zum SUE • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = Preferred Term, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis	

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit Typ 3 SMA und Erwachsenen werden die Register SMArtCARE, ISMAR und CuidAME herangezogen.

Patientencharakteristika der Register

Die eingeschlossenen Register erfüllen die vom IQWiG geforderten Qualitätskriterien. Eine detaillierte Betrachtung findet sich in Tabelle 4-33.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Register werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-47: Register – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	**Charakteristika**
Demographie	Geschlecht, Alter zu Baseline (V0), Alter bei der 1. Dosis, Alter bei der letzten Dosis, Anzahl der verabreichten Dosen, Unterbrechung der medikamentösen Behandlung, Alter beim letzten Follow-up
Abstammung	Amerikanischer Indianer oder indigene Bevölkerung Alaskas, Asiaten, Schwarze, Hawaiianer oder Pazifik Insulaner, Kaukasier, Andere, Nicht berichtet
Geographische Region	Deutschland, Italien, Spanien
Krankheitsvorgeschichte	Notwendigkeit künstlicher Ernährung, Notwendigkeit eines Rollstuhls, Beatmungspflichtigkeit
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, *SMN2*-Kopienzahl
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2, V0 = Visit 0 (Baseline)	

Tabelle 4-50 stellt eine detaillierte Übersicht über die erhobenen Endpunkte und Messzeitpunkte dar.

Patientenrelevante Endpunkte der Register

Tabelle 4-48: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus Registern

Endpunkt		Operationalisierung
Morbidität		
Motorik	HFMSE	*standard mixed-effects models* *piecewise linear mixed-effects models*
	RULM	*standard mixed-effects models* *piecewise linear mixed-effects models*
	6MWT	*standard mixed-effects models* *piecewise linear mixed-effects models*
Sicherheit		
UEs		Anzahl Deskriptive Auflistung
SUEs		Anzahl Deskriptive Auflistung
6MWT = 6 minute walk test, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Überlebensrate

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

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt [11]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [11].

Morbidität

Anteil der HFMSE-Responder und Veränderung des HFMSE zu Baseline

Der HFMSE besteht aus der Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) und 13 zusätzlichen Items. Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [57]. Jedes Item wird auf einer 3-Punkte-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet [58; 59]. Der HFMSE ist ein etablierter, zuverlässiger und validierter Endpunkt in klinischen Studien und besitzt eine gute Test-Retest Reliabilität von 0,99 bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [39; 57; 60-62]. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als konservativer Ansatz betrachtet und ist klinisch relevant [13], da Studien gezeigt haben, dass die überwiegende Mehrheit der Patientenvariabilität innerhalb von +/- 2 Punkten liegt [14].

RCT: Eine Erhebung des HFMSE fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12), sowie Tag 456 (Monat 15) statt.

Register und indirekter Vergleich: Es wurden die Erhebungszeitpunkte mit vollständigen Daten berücksichtigt.

Patientenrelevanz: Der G-BA stellte im Rahmen des Beratungsgesprächs fest, dass der HFMSE bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zur Messung der motorischen Funktionen geeignet ist [50]. Zudem sieht der G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Nusinersen den HFMSE als patientenrelevant an [3].

Anzahl der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben, und Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO-Kriterien

Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden

die motorischen Meilensteine Stehen mit Unterstützung, Gehen mit Unterstützung, Freies Stehen und Freies Gehen in altersgerechten Zeitfenstern dargestellt. Eine Erhebung der motorischen Meilensteine fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12), sowie Tag 456 (Monat 15) statt.

Patientenrelevanz: Die körperliche Funktionalität wie beispielsweise unabhängiges Sitzen, Stehen oder Gehen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als patientenrelevant aufgeführt [50]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Endpunkte Anzahl der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben und Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient als patientenrelevant betrachtet.

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

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

Patientenrelevanz: Selbstständiges Stehen wurden im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [50].

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

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

Veränderung des RULM zu Baseline

Der RULM wurde entwickelt, um die Bewegungsleistung der oberen Gliedmaßen bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zu untersuchen. Die Skala zielt darauf ab, die Leistung der Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenk- und Handfunktion zu messen. Die Aktivitäten zur Messung der Bewegungsleistung (Muskelstärke, Reifeentwicklung, Kontrakturen, posturale Einschränkungen) beziehen sich auf die funktionalen Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Diese umfassen z. B. Aktivitäten wie ein Glas zum Mund zu heben, eine Münze zu nehmen und sie in ein Gefäß zu legen oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen.

Jedes der 20 Items wird auf einer 3-Punkte-Skala bewertet. Hierbei gilt 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = andere Variante, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Ausnahmen sind Item A und I. Item A beurteilt das Heben der Hände und Arme so hoch es dem Patienten möglich ist und wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet. Item I ist das Öffnen einer Frischhaltedose und wird anhand einer 2-Punkte-Skala bewertet. Die Gesamtpunktzahl von 0 – 37 ergibt sich aus der Addition der Punkte von 19 Items, Item A dient nur der Klassifikation der Funktionalität und geht nicht in die Gesamtpunktezahl mit ein. Der RULM weist eine hohe Reliabilität und Validität bei SMA-Patienten auf [63]. Der RULM-Test wurde bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt und validiert [63].

RCT: Eine Erhebung des RULM fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12), sowie Tag 456 (Monat 15) statt.

Register und indirekter Vergleich: Es wurden die Erhebungszeitpunkte mit vollständigen Daten berücksichtigt.

Patientenrelevanz: Das Upper Limb Module (ULM)-Test [64] wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als geeignet angesehen, die Armfunktion zu untersuchen [50]. Da die neun Fragen des ULM-Tests Bestandteil des RULM-Tests sind und dieser für nicht gehfähige Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt wurde, ist der RULM-Test eine Weiterentwicklung und damit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen [65]. Zudem sieht der G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Nusinersen den RULM als patientenrelevant an [5].

Veränderung des 6MWT zu Baseline

Der 6MWT dient zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei ambulanten Patienten. Es ist ein Test, um die Distanz zu messen, die in 6 Minuten auf einer Strecke von 25 m zurückgelegt wurde und bewertet damit eindeutig die Ausdauer, wie sie bereits für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wie Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) [66] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [67]. Bei gehfähigen SMA-Patienten kann durch den 6MWT der Schweregrad der Erkrankung erfasst werden und es handelt sich um ein validiertes und verlässliches Instrument für diese Patienten. Dunaway Young *et al.* haben die Konvergenz-, Diskriminanz- und Kriteriumsvalidität untersucht und bestätigten den Wert der 6MWD als einen pivotalen Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien bei SMA. Die Test-Retest-Reliabilität des 6MWT ist sehr gut mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,992 (Konfidenzintervall: 0,979 – 0,997) [68]. Es konnte eine hohe Korrelation zu anderen, bei SMA etablierten Funktionalitätsmessungen gezeigt werden, und der Test ist sensitiv gegenüber Fatigue-bezogenen Veränderungen. Im Vergleich zu anderen in der Kindheit auftretenden neuromuskulären Erkrankungen sind die Fatigue-bezogenen Veränderungen bei SMA größer ausgeprägt [69]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 Patienten und 64 % der Typ 3 Patienten berichtet [70]. Der 6MWT wurde für alle gehfähigen Patienten erhoben.

Patientenrelevanz: Der 6MWT wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [71-75]. Die Patientenrelevanz wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2020 bestätigt [52].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung des PedsQL

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des PedsQL 4.0 und das Neuromuscular Module 3.0 verwendet [76]. Der PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) wurde unter anderem für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren – insbesondere SMA – entwickelt [19]. Der PedsQL ist ein verlässliches und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [18; 19].
Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden Bereichen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schule/Kindergarten (5 Items). Diese werden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem bewertet. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear auf einer 0 – 100-Skala transformiert – hierbei entspricht 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items. Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Lebensqualität. Der PedsQL 4.0 und 3.0 liegt in mehreren Versionen vor. In der Studie wurde ein Fragebogen für Kleinkinder (2 – 4 Jahre, ausschließlich Elternfragebogen PedsQL 3.0), jüngere Kinder (5 – 7 Jahre), ältere Kinder (8 – 12 Jahren) und Jugendliche (13 – 18 Jahre) verwendet. Für alle Altersklassen mit Ausnahme der Altersgruppe von 2 – 4 Jahren stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung.

Der PedsQL wird als valide für die SMA Population angesehen [19]. Der PedsQL wurde von der American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials Gruppe für den Einsatz bei SMA-Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren validiert [19]. Die Test-Retest-Reliabilität beträgt 0,88 für selbstberichtete Scores und 0,90 für elternberichtete Scores. Das Instrument wurde extern validiert und ist veränderungssensitiv.

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

PedsQL, so dass auch hier ein höherer Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist [18; 19].

Patientenrelevanz: Der G-BA schlussfolgerte in Nutzenbewertung 2017, dass es sich insgesamt bei der Generic-Core-Skala und dem Neuromuskulären Modul 3.0 des PedsQL (Version 4.0) um gut untersuchte Instrumente zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen mit ausreichender Testgüte handelt [77]. Eine entsprechende krankheitsspezifische Validierung in einer Patientenpopulation mit SMA sei zudem erfolgt. Des Weiteren wurde der PedsQL wurde in anderen frühen Nutzenbewertungen zur Muskeldystrophie des Typs Duchenne ebenfalls als patientenrelevant betrachtet [75].

Veränderung des ACEND

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

Patientenrelevanz: Die Beeinflussung der Eltern bzw. betreuenden Person durch die SMA-Erkrankung des Kindes sind durch die hohe Belastung aufgrund einer intensiven Pflege als patientenrelevant anzusehen. Ca. 90 % der pflegenden Angehörigen leiden an Rückenschmerzen [78]. Zudem erachtet der G-BA in anderen Verfahren wie beispielsweise bei zystischer Fibrose Eltern/Erziehungsberechtigte-Fragebögen als patientenrelevant [79].

Sicherheit

Häufigkeit von Hospitalisierungen

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

Patientenrelevanz: Eine Hospitalisierung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [50]. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Zudem zeigten die durchgeführten Subgruppenanalysen für das Merkmal Geografische Region in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

Schwere respiratorische Ereignisse wie beispielsweise Atemstörung, Atemstillstand oder Aspirationspneumonie wurden gemäß der SOC für respiratorische, thorakale und mediastinale

Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen über den gesamten Studienzeitraum erhoben.

Patientenrelevanz: Die hierbei erfassten Ereignisse stellen unerwünschte Ereignisse dar und werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft, so auch im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 [3; 50].

UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs

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

Alle erfassten UEs wurden in den klinischen Studien nach MedDRA (Version 23.0) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

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

Patientenrelevanz: UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [11].

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[6] 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

[6] 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.

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[7] 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[8, 6] 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.

Die der Nutzenbewertung in diesem Modulteil 4 A.2 zugrundeliegenden Studien CHERISH und EMBRACE waren aufgrund der ähnlichen Studienpopulation und patientenrelevanten Endpunkte vergleichbar und werden daher für die sich überschneidende Patientenpopulation in der Meta-Analyse zusammengefasst. Es wurden Patienten der EMBRACE-Studie mit 2 oder ≥ 3 *SMN2*-Kopien und einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate für eine Meta-Analyse herangezogen. Diese Kriterien ermöglichten eine höchstmögliche Homogenität der Patientenpopulationen. Es wurden drei verschiedene Meta-Analyse-Ansätze durchgeführt.

(1) Es wurden Patienten der EMBRACE-Studie mit einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate und 3 *SMN2*-Kopien (7 Patienten) bzw. 2 *SMN2*-Kopien (1 Patient) für eine Meta-Analyse mit der ITT der CHERISH-Studie herangezogen. Dieses Kriterium ermöglichte eine höchstmögliche Homogenität der Patientenpopulationen.

[7] 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.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

(2) In einer 2. Meta-Analyse wurden nur diejenigen Patienten der CHERISH-Studie mit Typ 2 SMA herangezogen und mit den EMBRACE-Patienten mit Typ 2 SMA verglichen.

(3) Eine 3. Meta-Analyse bezog jeweils nur diejenigen Patienten der CHERISH- und EMBRACE-Studie mit ein, die ≥ 3 *SMN2*-Kopien besaßen.

Die Meta-Analyse im vorliegenden Modulteil 4 A.2 basiert jeweils auf den aggregierten Daten der Einzelstudien CHERISH und EMBRACE. Die Analyse und Darstellung wurde mit der Software R (Version 3.6.3) mit Paketen „meta“, „metafor“ sowie „grid“ durchgeführt. Alle Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit festen Effekten mit inverser Varianzmethode. Wie im IQWiG Methodenpapier beschrieben, ist das Modell mit zufälligen Effekten bei weniger als fünf Studien nur bedingt anwendbar [12].

Eine Meta-Analyse der Daten aus den drei Registern war nicht möglich. Im SMArtCARE-Register befinden sich keine BSC-behandelten Patienten. Dies erforderte die Analyse mit anderen qualitativ hochwertigen europäischen Registern.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

CHERISH-Studie

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

- Veränderung des HFMSE (Alternative Analysemethode mit MMRM)
- Veränderung des HFMSE (Alternative Patientenpopulation: nur Patienten mit einer Bewertung zu 15 Monaten)
- Veränderung des HFMSE (Alternative Patientenpopulation: Last Observation Carried Forward [LOCF]): die im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegten Daten beinhalten das Ersetzen fehlender Werte anhand LOCF

Bei der Studie EMBRACE waren keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant.

Registerdaten

Die Registerdaten wurden anhand des präspezifizierten statistischen Analyseplans mit Hilfe von *standard mixed-effects models* und der Adjustierung von Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte der jeweiligen Messinstrumente analysiert. Zusätzlich zu diesem Ansatz wurde das *piecewise linear mixed-effects models* angewendet**.**

Sensitivitätsanalyse (*piecewise linear mixed-effects models*)

Es wurden nur Patienten mit Prä- und Post-Daten in Bezug auf den Behandlungsbeginn mit Nusinersen herangezogen.

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.

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

1. Alter des Patienten bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre),
2. Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate),

3. Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum).

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

4. Geschlecht.

Die Effektmodifikation innerhalb der Studie EMBRACE wurde anhand der a priori spezifizierte Subgruppenanalyse in Bezug auf das Erkrankungsalter (≤ 6 Monate, > 6 Monate) beurteilt.

Die Analysen wurden mit R (Version 3.6.3) durchgeführt. Die Ergebnisse der p-Interaktionstests der Effektschätzer RR, OR, ARR und IRR wurden mit einer binomialen logistischen Regression mit der Funktion „glm“ berechnet. Die p-Interaktionswerte der Ereigniszeiten wurden mit einer Cox-Regression mit dem Paket „survival“ und den Funktionen „coxph“ und „Surv“ berechnet. Die Werte der p-Interaktionstests der Veränderung zur Baseline wurden mit einem linearen Modell mit dem Paket „stats“ und der Funktion „lm“ berechnet.

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,05 wird als ein Hinweis auf eine Effektmodifikation eingestuft. Zu dem Gesamteffekt werden demnach auch die Effekte der Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet. Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥ 0,05 erfolgt die spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse in Modul 4 Anhang 4-G. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (statistische Power, Präspezifizierung) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das abgeleitete Fazit diskutiert.

Für die vorgelegten Meta-Analysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Patienten- und Ereigniszahlen lassen keine valide Interpretation zu.

In der Registerstudie wurden Confounder sowie die Subgruppen als feste Faktoren in das lineare gemischte Modell aufgenommen. Von daher wurden die Subgruppen in den Modellen als feste Faktoren berücksichtigt. Die jeweilige Referenzgruppe wird als Baseline (z.B. Italien) genommen und die anderen Ausprägungen (Deutschland) damit verglichen.

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[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] 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[13].

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[14, 15, 16]

[9] 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.

[10] 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.

[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[14] 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.

[15] 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

[16] 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.

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

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

Ein indirekter Vergleich zwischen der Biogen CS12 SHINE ITT-Kohorte (weiterhin: CS12 Nusinersen) und einer natürlichen Verlaufskohorte aus einer Publikation von Montes at al. (2018) [80] (weiterhin: BSC) wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich des 6-Minute-Walk-Test (6MWT) zu quantifizieren. Ein indirekter Vergleich nach Bucher war wegen des nicht-validierten Responderkriteriums nicht möglich. Beim 6MWT wurde die Wegstrecke in Metern gemessen. Als klinischer Endpunkt bei der Analyse wurde die Veränderung zu Baseline als standardisiertes Maß in Metern verwendet. In der CS12-Kohorte wurden nur die Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert aufwiesen. Um einen fairen Vergleich der zwei Kohorten zu ermöglichen, wurden mittels Propensity Score Matching (PSM) gewichtete Paare gebildet. Im PSM-Modell wurde der sog. greedy-Algorithmus (Nearest-Neighbor Matching, distance=logit, ratio=1) angewendet.

Der Datensatz enthielt die folgenden Variablen: anonymisierte ID-Nummer des Patienten, Alter bei Baseline in Jahren, Geschlecht, Visite (in Monaten), Veränderung zu Baseline in Metern, Gehstrecke in Metern pro Visite, Kohorte (CS12 Nusinersen/BSC), SMA-Typ und die zugrunde liegende Datenquelle (CS12 SHINE, in der BSC-Kohorte Daten aus Italien, London und Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCR)).

Die statistischen Analysen wurden mithilfe R-Studio (R Version 1.2.5042) durchgeführt. Zur Durchführung des PSM wurde das R-Paket MatchIt benutzt. Bei dem PSM-Modell wurden 3 Kovariaten aufgenommen, die in beiden Kohorten vorlagen: Alter bei Baseline in Jahren (bei

der ersten Visite), Baseline-Wert des Patienten im 6MWT bei der erster Visite in Metern (total distance walked in meters) und Geschlecht (männlich/weiblich). Das PSM-Modell und somit das Matching-Verfahren wurden auf Patientenebene ausgeführt, basierend auf der ersten Visite pro Patienten.

In der BSC-Kohorte wurde zunächst analog zur CS12-Kohorte die Veränderung von Baseline wie folgt ausgerechnet: es wurde die totale Gehstreckendistanz nach 6 Minuten (kumulative Distanz) bei der letzten Visite von der totalen Gehstreckendistanz nach 6 Minuten (kumulative Distanz) bei der ersten Visite subtrahiert. Um die Zeitangaben zwischen den beiden Kohorten zu standardisieren, wurde die Angabe in Tagen in der CS12-Kohorte in Monate umgerechnet. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, die nur einen Wert im Datensatz vorwiesen. Es wurden auch die Visiten entfernt, die lediglich Daten zu einem Patienten enthielten. Bei diesen Patienten kann keine Steigung/Veränderung berechnet werden.

Die empirischen Daten könnten die Annahmen in Kovarianzstrukturen verletzen. Angesichts der ungleichen Zeitintervalle zwischen den Visiten (d. h., dass die Visiten nicht gleichmäßig verteilt sind) und des Unterschieds in der Anzahl an Visiten zwischen den zwei Kohorten wurden mehrere Kovarianzstrukturen getestet, um die beste Modellgüte zu erzielen. Die Analysen wurden mithilfe linearer gemischter Modelle mit fünf verschiedenen Kovarianzstrukturen angepasst (autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung corAR1, continuous correlational structure, compound symmetry, corARMA, und spatial exponential). Zur Anpassung der gemischten linearen Modelle wurde das R-Paket nlme benutzt. Da die Modelle Veränderung zu Baseline als klinischen Endpunkt enthielten, wurden die Konstanten (intercepts) sowohl bei den Fixed-Faktoren als auch bei den Random-Faktoren unterdrückt.

Das Schätzen der gemischten linearen Modelle erfolgte jeweils mittels der sog. Restricted-Maximum-Likelihood-Schätzung (REML), weil die Schätzung der Parameter im Vordergrund stand. Die Kenward Roger Methode wurde für die Ermittlung der Freiheitsgrade der festen Faktoren eingesetzt.

Als einziger Fixed-Effekt wurde der Interaktionsterm von Kohorte und Zeit definiert, um die Fixed-Effekt-Struktur minimal zu halten. Es wurden daher keine Haupteffekte definiert. Die Zeit wurde als Visiten operationalisiert. Wenn die Interaktion von Kohorte und Zeit sich statistisch signifikant erweist, dann hieße es, dass die zwei Kohorten bezüglich des zeitlichen Krankheitsverlaufs unterschiedlich sind. Wenn die zwei Beta-Koeffizienten – falls diese auch statistisch signifikant sind – in den zwei Kohorten mit anderen Vorzeichen versehen sind, dann hieße es, dass der zeitliche Verlauf in den zwei Kohorten in zwei verschiedene Richtungen gehen, d.h., in der einer Kohorte eine statistisch signifikante aufsteigende Tendenz (Verbesserung des Krankheitszustands), und in der anderen Kohorte eine statistisch signifikante absteigende Tendenz (Progression der Krankheit) zu sehen ist. Als Randomfaktor wurde ein Randomslope (Steigung) aufgenommen (zeitlicher Verlauf pro Patient/Krankheitsverlauf, um die zeitliche Unterschiedlichkeit in den individuellen Krankheitsverläufen (individuelle longitudinale Profile) zu modellieren und diese somit im Modell konstant zu halten.

Das beste Modell wurde standardmäßig anhand des Akaike Informationskriterium (AIC)-Kriteriums gewählt, bei dem der niedrigste AIC-Wert als Anpassungsgüte maßgebend war. Die Modelle wurden mittels AIC miteinander verglichen und die AIC-Werte mit den p-Werten berichtet. In Anbetracht der irregulären Visiten wurde die sog. Spatial Exponential Kovarianzstruktur statt der Standardkovarianzstruktur (autoregressive corAR1 der ersten Ordnung) eingesetzt. Die letztere (corAR1) setzt nämlich voraus, dass die Abstände zwischen den Visiten gleichermaßen verteilt sind. Die Kovarianzstruktur Spatial Exponential ist geeignet, Daten mit irregulären Zeitabständen zu modellieren.

Die Baselinecharakteristika pro Kohorte wurden nach der Anpassung des PSM-Modells berichtet. Das Alpha-Level wurde auf 0,05 gesetzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Nichtsdestotrotz sind die Daten und die Analysen mit den damit verbundenen Effekten trotz der geringen Fallzahlen in Anbetracht des Matching-Verfahrens und der Confounder-Adjustierung im gemischten Modell valide.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-49: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CS3B ENDEAR NCT02193074	ja	nein[1]	frühzeitig abgeschlossen[2]	Aug 2014 – Nov 2016	Nusinersen, altersadjustiert (in einem Alter von 24 Monaten entspricht dies einer 12-mg-Dosis) oder Scheinintervention unter BSC
CS4 CHERISH NCT02292537	ja	nein[1]	frühzeitig abgeschlossen[2]	Nov 2014 – Feb 2017	12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM202 EMBRACE NCT02462759	ja	ja	abgeschlossen	Aug 2015 – Sep 2018[3]	Ab Protokollversion 6.0 12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM203 DEVOTE NCT04089566	nein	ja	laufend	Mrz 2020 – Sep 2022	Nusinersen in 4 verschiedenen Dosierungen

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

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

[3] Inklusive der Open-label Phase

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 15.09.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-49 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
232SM203 DEVOTE NCT04089566	A3: Abweichende Vergleichstherapie A6: Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer

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.

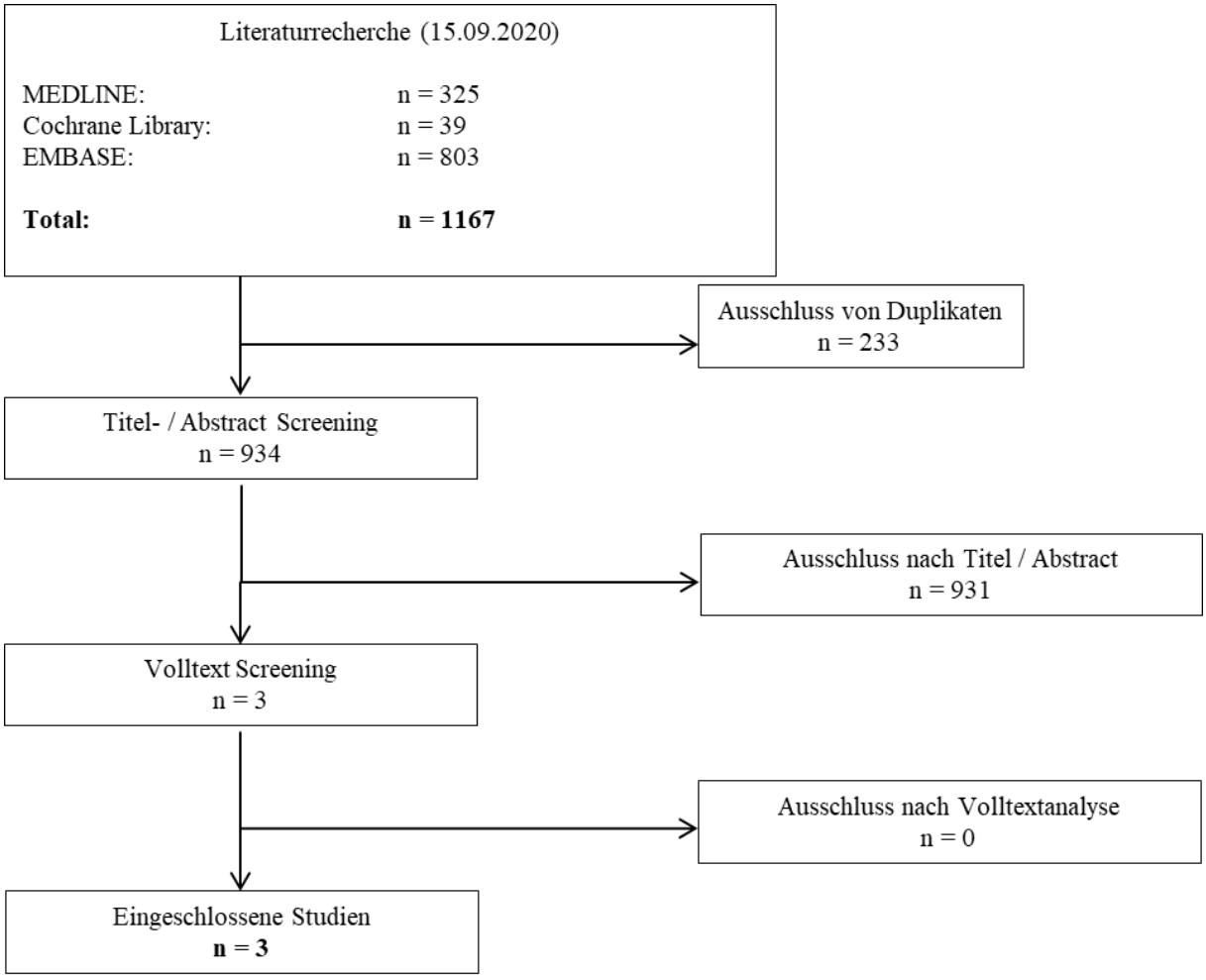


Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 1167 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach Ausschluss von 233 Duplikaten wurden 934 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten drei Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden. Zwei Publikationen konnten der Studie ENDEAR [81; 82] und eine der Studie CHERISH [83] zugeordnet werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-49) 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 4-51: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CS3B ENDEAR	clinicaltrials.gov Nct02193074 [84] EUCTR 2013-004422-29 [85] ICTRP Nct02193074 [86] Drks00009141 [87]	ja[1]	ja	frühzeitig abgeschlossen[2]
CS4 CHERISH	clinicaltrials.gov Nct02292537 [88] ICTRP Nct02292537 [89] EUCTR 2014-001947-18 [90]	ja[1]	ja	frühzeitig abgeschlossen[2]
232SM202 EMBRACE	clinicaltrials.gov NCT02462759 [91] EUCTR 2014-003657-33 [92] ICTRP Euctr2014-003657-33-De [93]	ja	nein	abgeschlossen

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-51 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 15.09.2020.

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 4-49) 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 4-52: 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)**
CS3B ENDEAR	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) [94] G-BA Nutzenbewertung Nusinersen [77]	ja	ja	ja
CS4 CHERISH		ja	ja	ja
232SM202 EMBRACE		ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-52 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 15.09.2020. Die beiden Studien ENDEAR und CHERISH wurden bereits in der Nutzenbewertung im Jahr 2017 eingereicht. Diese Ergebnisse werden in diesem Dossier nach den Anforderungen der neuen Modulvorlagen nochmals dargestellt. Die Studie EMBRACE war der Nutzenbewertung im Jahr 2017 noch nicht abgeschlossen und die Daten werden erstmalig für die Nutzenbewertung vorgelegt.

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 0) 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 4-53: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert						
CS3B ENDEAR[2]	ja	ja[1]	nein	ja [95]	ja [84-87]	ja [81; 82]
CS4 CHERISH	ja	ja[1]	nein	ja [20]	ja [88-90]	ja [83]
EMBRACE[3]	nein	ja	nein	ja [96]	ja [91-93]	nein

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

[2] Die Studie ENDEAR ist im resultierenden Studienpool eingeschlossen. Die Daten und die Studienbeschreibung finden sich in Modul 4 A.1

[3] Die Studie EMBRACE ist in den Studienpool eingeschlossen. Die Daten und die Studienbeschreibung befinden sich auch in Modul 4 A.2. Endpunkte, die der infantilen SMA zuzuordnen sind, werden in Modul 4 A.1 aufgeführt.

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 4.6genannte 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.

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 4-54: 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**
CS4 CHERISH	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, scheininterventionskontrolliert, parallel	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	12 mg Nusinersen (n = 84) oder Schein-intervention unter BSC (n = 42)	Screeningphase: 28 Tage Behandlungsphase: bis Tag 274 (± 7 Tage) Follow-up-Phase: 6 Monate, bis Tag 456 (± 7 Tage) Finaler Datenschnitt: 03. März 2017 Finaler Ergebnisbericht: 05. Juni 2018	24 Zentren in 10 Ländern weltweit Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA Die Studie CHERISH wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeits-nachweis beendet. Studienzeitraum: 11/2014 – 06/2017	Primärer Endpunkt: - Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zu Baseline im HFMSE Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE - Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreicht haben - Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient - Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht haben - Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben Tertiäre Endpunkte: - Änderung im PedsQL im

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**
						Vergleich zu Baseline - Änderung im ACEND im Vergleich zu Baseline - Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse Sicherheits-/Verträglichkeitsend-punkte: - UEs
232SM202 EMBRACE	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, scheininterventions-kontrolliert, parallel	Patienten, die nicht an den Studien ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten	Altersadjustierte Dosis Nusinersen (N = 14) oder Scheinintervention unter BSC (N = 7)	Teil 1 Screeningphase: 28 Tage Behandlungsphase: 302 Tage Follow-up-Phase: 4 Monate, bis Tag 422 oder Teil 2 Offene Studienphase bis zu 24 Monate oder dem kommerziellen Erhalt von Nusinersen	7 Zentren in 2 Ländern Deutschland und USA Studienzeitraum: geplant: 08/2015 – 06/2017 Die randomisierte, doppelblinde Phase (Teil 1) der Studie EMBRACE wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeits-nachweis in den beiden anderen	Primäre Endpunkte von Teil 1: - Inzidenz von UEs und SUEs, Explorative Endpunkte: - Änderung beim Einsatz von Beatmungshilfen im Vergleich zu Baseline, - Anteil der HINE-Responder (Subskala 2)

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**
					pivotalen Studien beendet. Interimsbericht: 10. August 2017 mit Datenschnitt 30. März 2017 (Grund: Ende des RCT-Teils, Teil 1) Finaler Ergebnisbericht: 5. März 2019 mit Studienende 24. September 2018	

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RCT = Randomized Controlled Trial, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, USA = United States of America, WHO = World Health Organization

Quelle: Studienprotokolle [53; 55]

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nusinersen	BSC	Behandlungscharakteristika
CS4 CHERISH	12-mg-Dosis Nusinersen an den Studientagen 1, 29, 85 und 274	Scheinintervention an den Studientagen 1, 29, 85 und 274	Es gab zwei Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention unter BSC. Patienten erhielten vier Dosen Nusinersen oder vier Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Der Follow-up ohne Gabe erfolgte bis Tag 456 (± 7 Tage)
232SM202 EMBRACE	Altersadjustierte Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302[1]	Scheinintervention an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302	Teil 1 Es gab zwei Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention unter BSC. Patienten erhielten sechs Dosen Nusinersen oder sechs Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Der Follow-up ohne Gabe erfolgte bis Tag 422. Teil 2 Übergang in eine offene Phase mit Nusinersengabe (open-label-extension von bis zu 24 Monaten oder dem kommerziellen Erhalt von Nusinersen)

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

BSC = Best Supportive Care

Nusinersen-Behandlung

Nusinersen ist zur intrathekalen Anwendung mittels LP bestimmt und wurde mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 (EMBRACE) bzw. 1, 29, 85 und 274 (CHERISH) appliziert. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern/Erziehungsberechtigten noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde in der Studie EMBRACE basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung gemäß Tabelle 4-56 analog zur Studie ENDEAR (siehe Modul 4 A.1) berechnet. In Studie CHERISH wurden 12 mg verabreicht.

Tabelle 4-56: EMBRACE – Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen

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

Scheinintervention unter BSC

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

Die Screeningphase war in den Studien CHERISH und EMBRACE gleich lang, während sich die Behandlungsdauer und Follow-up Periode unterschieden. So war die Behandlungsdauer in EMBRACE kürzer und die Follow-up Periode war bezogen auf Teil 1 von EMBRACE ebenfalls kürzer.

4.3.1.2.1.1 CHERISH − ITT

In Tabelle 4-57 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie CHERISH dargestellt.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (ITT)

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

CHERISH (ITT)	BSC	Nusinersen	Total
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monaten)			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	11,3 (3,45) 11,0 9,0; 13,0 6; 20	11,1 (3,32) 10,0 9,0; 13,0 6; 20	11,2 (3,36) 11,0 9,0; 13,0 6; 20
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	34,8 (18,74) 30,2 20,2; 45,1 10; 80	39,9 (20,16) 39,3 23,5; 51,1 8; 94	38,2 (19,77) 35,7 21,6; 49,7 8; 94
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	18,3 (7,56) 18,0 15,0; 20,0 0; 46	19,9 (7,94) 18,0 16,0; 22,0 0; 48	19,3 (7,82) 18,0 15,0; 22,0 0; 48
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	27,8 (18,46) 26,0 14,2; 37,2 2; 71,54	31,1 (20,05) 27,8 17,0; 39,6 2; 85,78	30,0 (19,53) 26,1 15,3; 38,7 2; 85,78
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Selbstständiges Sitzen, n (%) Freies Stehen, n (%) Gehen mit Unterstützung oder selbstständiges Gehen (mind. 50 m), n (%)	42 (100) 12 (29) 14 (33)	84 (100) 11 (13) 20 (24)	126 (100) 23 (18) 34 (27)
Anzahl der Patienten mit Rollstuhl			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	29 (69) 13 (31)	64 (76) 20 (24)	93 (74) 33 (26)
Anzahl der Patienten mit Physiotherapie			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%) Unbekannt, n (%)	38 (90) 4 (10) 0 (0)	78 (93) 5 (6) 1 (1)	116 (92) 9 (7) 1 (1)

CHERISH (ITT)	BSC	Nusinersen	Total
Anzahl der *SMN2*-Kopien			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
2 Kopien, n (%)	4 (10)	6 (7)	10 (8)
3 Kopien, n (%)	37 (88)	74 (88)	111 (88)
4 Kopien, n (%)	1 (2)	2 (2)	3 (2)
Unbekannt, n (%)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch[2]			
n (%)	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Nein, n (%)	42 (100)	83 (99)	125 (99)

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

[2] Der Patient brach die Therapie aufgrund von der frühzeitigen Beendigung der Studie ab.

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

Quelle: Studienbericht Tabelle 9 und 10 [20]

Tabelle 4-58: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (ITT)

CHERISH (ITT)	BSC	Nusinersen	Total
N	**42**	**84**	**126**
Tage in der Studie			
MW (SD)	443,5 (24,01)	440,6 (30,02)	441,5 (28,09)
Median	450,0	450,5	450,0
25.; 75. Perzentil	444,0; 455,0	449,0; 456,0	449,0; 456,0
Min; Max	364; 482	324; 470	324; 482
Patientenjahre in der Studie[1]	50,99	101,33	152,32
≤ 90 Tage (3 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 180 Tage (6 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 270 Tage (9 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 360 Tage (12 Monate), n (%)	0 (0)	3 (4)	3 (2)
≤ 450 Tage (15 Monate), n (%)	25 (60)	42 (50)	67 (53)
> 450 Tage, n (%)	17 (40)	42 (50)	59 (47)

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, m = Meter, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie

Quelle: Studienbericht Tabelle 12 [20]

Tabelle 4-58 fasst die Zeit zusammen, in der die Patienten in der Studie beobachtet wurden. Die mediane Studienzeit war in der Nusinersen- als auch in der BSC-Gruppe vergleichbar (450,5 und 450 Tage).

Die Gesamtzahl der untersuchten Studienjahre betrug 152,32 (101,33 Patientenjahre in der Nusinersen-Gruppe und 50,99 Patientenjahre in der BSC-Gruppe).

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

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

Die CHERISH-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie (Abbildung 4-26). Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg mit einem Dosierungsvolumen von 5 ml im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA (Tabelle 4-59).

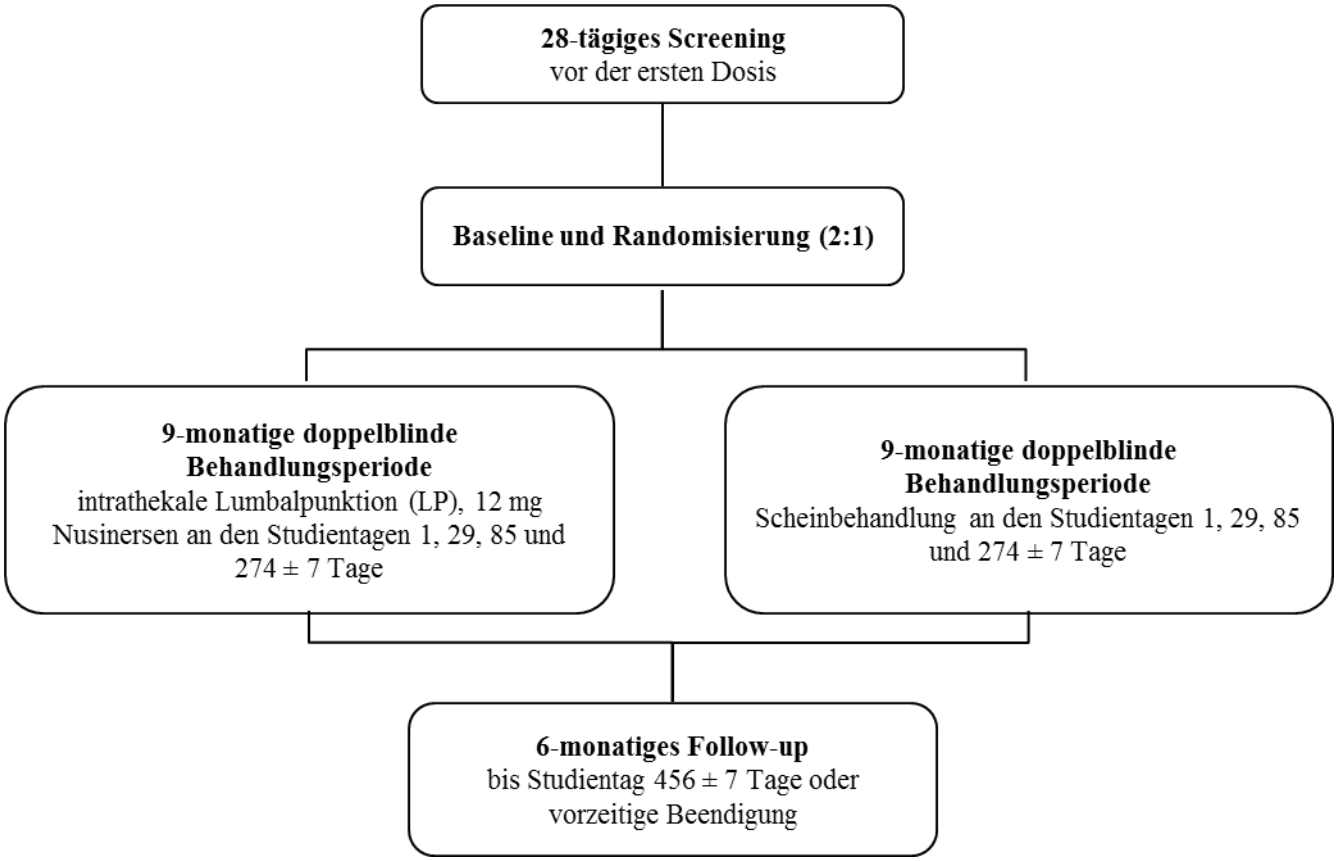


Abbildung 4-26: Studiendesign CHERISH

Tabelle 4-59: CHERISH – Injektionsvolumen

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

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

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten sowie, falls aufgrund des Alters des Patienten und der Richtlinien des Studienzentrums notwendig, die Zustimmung des Patienten
- Genetische Dokumentation einer homozygoten Deletion oder homozygoten Mutation oder Compound-Heterozygotie von 5q SMA
- Einsetzen der klinischen Anzeichen und Symptome von SMA im Alter von > 6 Monaten
- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 2 – 12 Jahren
- Patient muss in der Lage sein, frei zu sitzen, war aber nie in der Lage, frei zu gehen

- Motor Function Score (HFMSE) ≥ 10 und ≤ 54 bei Screening

- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes

- Geschätzte Lebenserwartung > 2 Jahre ab Screening nach Auffassung des Prüfarztes

- Erfüllt altersgemäße Vorgaben des Prüfzentrums bezüglich der Anwendung einer Anästhesie und Sedierung, falls deren Verwendung im Rahmen der Studie erforderlich ist (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder des Pneumologen)

- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes geschlechtsreif sind, müssen eine der folgenden Voraussetzung erfüllen:

    - Frauen: negativer Schwangerschaftstest bei Screening sowie Zustimmung für die Anwendung angemessener Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie. Zulässige Verhütungsmethoden können Abstinenz, Barriere-Kontrazeptiva, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene hormonelle Verhütungsmittel sein.

    - Männer mussten bis zum Ende der Studie abstinent bleiben

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

- Bei Screening Ateminsuffizienz, definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung für > 6 Stunden während 24 Stunden

- Medizinische Notwendigkeit einer Magensonde, wenn der Großteil der Nahrungsaufnahme hierüber erfolgt (nach Einschätzung des Prüfarztes)

- Schwere Kontrakturen oder schwere Skoliosen, nachweisbar im Rahmen der Röntgenuntersuchung beim Screening

- Hospitalisierung aufgrund von chirurgischen Eingriffen (d. h. Skoliose-Operation, andere chirurgische Eingriff), pulmonalen Beschwerden oder Unterstützung der Nahrungszufuhr innerhalb von 2 Monaten des Screenings oder Planung desselben im Verlauf der Studie

- Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert

- Erkrankung des Gehirns oder Rückenmarks, einschließlich Tumore oder Anomalien in Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), welche eine LP

oder die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit stören würde

- Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Rückenmarksflüssigkeit oder eines implantierten zentralen Nervensystem (ZNS)-Katheters

- Vorgeschichte einer bakteriellen Meningitis

- Behandlung mit Nusinersen in einer vorangegangenen klinischen Studie

- Vorherige Verletzung (z. B. Fraktur der oberen oder unteren Extremitäten) oder chirurgischer Eingriffe, von welchen der Patient sich noch nicht vollständig erholt hat bzw. noch unstabil ist. Diese beeinflussen die Fähigkeit des Patienten, einen für die Ergebnismessung verwendeten und im Protokoll vorgeschriebenen Test durchzuführen.

- Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder der klinischen Chemie oder Elektrokardiogram (EKG) bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden

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

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

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

- Nusinersen 12 mg
- Scheinintervention unter BSC

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

Im Rahmen der CHERISH-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

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

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE
- Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreicht haben
- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient
- Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht haben
- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben

Tertiäre Endpunkte:

- Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline
- Änderung im Clinical Global Impression of Change (CGI)
- Änderung im PedsQL im Vergleich zu Baseline
- Änderung im ACEND im Vergleich zu Baseline
- Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

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

- EKGs
- Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Pharmakokinetikendpunkte:

- Nusinersenspiegel im Liquor
- Nusinersenspiegel im Plasma

Immunogenitätsendpunkt:

- Nusinersenantikörper im Plasma

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

Eine Interimsanalyse konnte per Protokoll definiert stattfinden, wenn alle Patienten die Bewertung in Monat 6 abgeschlossen hatten und bei mindestens 39 Patienten die 15-monatige Bewertung vorlag.

Zum finalen Datenschnitt vom 03. März 2017 hatten 125 Patienten (99 %) alle vier Dosen der Studienmedikation bzw. eine Scheinintervention unter BSC erhalten (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der CHERISH-Studie

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

BSC = Best Supportive Care, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in jeweiliger Dosisgruppe, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht Tabelle 11 [20]

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

Die CHERISH-Studie ist zudem als versorgungsrelevant anzusehen, da signifikante Vorteile durch eine frühe Nusinersen-Gabe deutlich wurden und sogar selbst bei Start der Nusinersen-Behandlung erst in der SHINE-Phase eine Verbesserung der SMA-typischen Symptomatik zeigte. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Es wurden zwei Teilpopulation der CHERISH ITT-Population ausgewertet – Typ 2 SMA und Typ 3 SMA-Patienten.

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 2 SMA)

CHERISH (Typ 2 SMA)	BSC	Nusinersen	Total
N	**32**	**74**	**106**
Demographie			
Alter bei Screening (Jahren)			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
2, n (%)	14 (44)	18 (24)	32 (30)
3, n (%)	5 (16)	16 (22)	21 (20)
4, n (%)	8 (25)	21 (28)	29 (27)
5, n (%)	2 (6)	7 (9)	9 (8)
< 6 Jahre, n (%)	29 (91)	62 (84)	91 (86)
≥ 6 Jahre, n (%)	3 (9)	12 (16)	15 (14)
MW (SD)	3,2 (1,41)	3,8 (1,64)	3,7 (1,59)
Median	3,0	4,0	3,5
25.; 75. Perzentil	2,0; 4,0	3,0; 4,75	2,0; 4,0
Min; Max	2; 7	2; 9	2; 9
Geschlecht			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Männlich, n (%)	14 (44)	35 (47)	49 (46)
Weiblich, n (%)	18 (56)	39 (53)	57 (54)
Ethnie			
n	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	3 (4)	3 (3)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	32 (100)	71 (96)	103 (97)
Abstammung			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Asiaten, n (%)	7 (22)	14 (19)	21 (20)
Schwarze, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Kaukasier, n (%)	21 (76)	56 (76)	77 (73)
Divers, n (%)	4 (12)	3 (4)	7 (7)
Geografische Region			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Nordamerika, n (%)	17 (53)	43 (58)	60 (57)
Europa, n (%)	10 (32)	24 (32)	34 (32)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	5 (16)	7 (9)	12 (11)

CHERISH (Typ 2 SMA)	BSC	Nusinersen	Total
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monaten)			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	11,1 (3,50) 10,5 8,8; 13,0 6; 20	10,7 (3,28) 10,0 8,2; 12,0 6; 20	10,8 (3,33) 10,0 8,2; 12,8 6; 20
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	33,7 (17,03) 32,7 20,9; 42,0 10; 80	40,9 (20,30) 39,9 24,3; 51,8 8; 94	38,7 (19,58) 37,7 22,4; 49,7 8; 94
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	18,2 (7,49) 18,0 15,0; 20,0 0; 46	19,6 (8,06) 18,0 16,0; 22,0 0; 48	19,1 (7,88) 18,0 15,2; 21,8 0; 48
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	26,6 (17,22) 26,1 12,8; 35,4 2,33; 69,69	32,1 (20,26) 29,2 17,6; 40,7 3,40; 85,78	30,4 (19,47) 26,8 15,9; 38,6 2,33; 85,78
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Selbstständiges Sitzen, n (%) Freies Stehen, n (%) Gehen mit Unterstützung oder selbstständiges Gehen (mind. 50 m), n (%)	32 (100) 3 (3) 8 (25)	74 (100) 1 (1) 11 (15)	106 (100) 2 (6) 19 (18)
Anzahl der Patienten mit Rollstuhl			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	21 (66) 11 (34)	56 (76) 18 (24)	77 (73) 29 (27)

CHERISH (Typ 2 SMA)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
Anzahl der Patienten mit Physiotherapie			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Ja, n (%)	28 (88)	68 (92)	96 (91)
Nein, n (%)	4 (12)	5 (7)	9 (8)
Unbekannt, n(%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Anzahl der *SMN2*-Kopien			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
2 Kopien, n (%)	4 (12)	6 (8)	10 (9)
3 Kopien, n (%)	28 (88)	64 (86)	92 (87)
4 Kopien, n (%)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Unbekannt, n (%)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch[2]			
n (%)	32 (100)	74 (100)	106 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Nein, n (%)	32 (100)	73 (99)	105 (99)

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

[2] Der Patient brach die Therapie aufgrund von der frühzeitigen Beendigung der Studie ab.

BSC = Best Supportive Care, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron

Tabelle 4-62: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 2 SMA)

CHERISH (Typ 2 SMA)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**32**	**74**	**106**
Tage in der Studie			
MW (SD)	442,8 (26,08)	441,9 (28,12)	442,2 (27,40)
Median	450	452	450
25.; 75. Perzentil	443,5; 455,25	449,0; 456,00	449,0; 456,00
Min; Max	364; 482	344; 470	344, 482
Patientenjahre in der Studie[1]	38,79	89,53	128,32
≤ 90 Tage (3 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 180 Tage (6 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 270 Tage (9 Monate) , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 360 Tage (12 Monate), n (%)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
≤ 450 Tage (15 Monate), n (%)	18 (56)	34 (46)	52 (49)
> 450 Tage, n (%)	14 (44)	38 (51)	52 (49)

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie

Tabelle 4-62 fasst die Zeit zusammen, in der die Patienten in der Studie beobachtet wurden. Die mediane Studienzeit war in der Nusinersen- als auch in der BSC-Gruppe vergleichbar (452 und 450 Tage).

Die Gesamtzahl der untersuchten Studienjahre betrug 128,32 (89,53 Patientenjahre in der Nusinersen-Gruppe und 38,79 Patientenjahre in der BSC-Gruppe).

4.3.1.2.1.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen Typ 3 SMA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Typ 3 SMA)

CHERISH (Typ 3 SMA)	BSC	Nusinersen	Total
N	**10**	**10**	**20**
Demographie			
Alter bei Screening (Jahren)			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
2, n(%)	5 (50)	4 (40)	9 (45)
3, n(%)	1 (10)	2 (20)	3 (15)
4, n (%)	1 (10)	2 (20)	3 (15)
5, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
< 6 Jahre, n (%)	7 (70)	8 (80)	15 (75)
≥ 6 Jahre, n (%)	3 (30)	2 (20)	5 (25)
MW (SD)	3,7 (2,16)	3,4 (1,58)	3,5 (1,85)
Median	2,5	3,0	3,0
25.; 75. Perzentil	2,0; 5,5	2,0; 4,0	2,0; 4,5
Min; Max	2; 7	2; 6	2; 7
Geschlecht			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Männlich, n (%)	7 (70)	3 (30)	10 (50)
Weiblich, n (%)	3 (30)	7 (70)	10 (50)
Ethnie			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	1 105)	1 (5)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	10 (100)	9 (90)	19 (95)
Abstammung			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Asiaten, n (%)	0 (0)	2 (20)	2 (10)
Schwarze, n (%)	1 (10)	0 (0)	1 (5)
Kaukasier, n (%)	9 (90)	8 (80)	17 (85)
Geografische Region			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Nordamerika, n (%)	6 (60)	4 (40)	10 (50)
Europa, n (%)	4 (40)	4 (40)	8 (40)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	0 (0)	2 (20)	2 (10)

CHERISH (Typ 3 SMA)	BSC	Nusinersen	Total
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monaten)			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	12,0 (3,37) 11,5 9,5; 15,0 7; 17	13,8 (2,35) 14,5 12,2; 15,0 10; 18	12,9 (2,97) 12,5 11,0; 15,0 7; 18
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	38,2 (24,15) 24,9 17,7; 65,3 16; 75	32,7 (18,40) 27,0 20,5; 44,1 10; 62	35,4 (21,08) 26,0 19,1; 54,7 10; 75
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	18,7 (8,19) 16,5 14,2; 22,8 8; 35	22,2 (6,89) 19,0 18,2; 26,5 13; 36	20,4 (7,58) 19,0 15,0; 25,5 8; 36
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	31,5 (22,62) 22,4 14,6; 46,3 7,81; 71,54	24,3 (17,94) 24,0 6,1; 37,1 1,65; 55,49	27,9 (20,21) 24,0 12,2; 41,9 1,65; 71,54
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Selbstständiges Sitzen, n(%) Freies Stehen, n %) Gehen mit Unterstützung oder selbstständiges Gehen (mind. 50 m), n (%)	10 (100) 10 (100) 6 (60)	10 (100) 10 (100) 9 (90)	20 (100) 20 (100) 15 (75)
Anzahl der Patienten mit Rollstuhl			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	8 (20) 2 (20)	8 (80) 2 (20)	16 (80) 4 (20)
Anzahl der Patienten mit Physiotherapie			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	10 (100) 0 (0)	10 (100) 0 (0)	20 (100) 0 (0)

CHERISH (Typ 3 SMA)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
Anzahl der *SMN2*-Kopien			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
3 Kopien, n (%) 4 Kopien, n (%)	9 (90) 1 (10)	10 (100) 0 (0)	19 (90) 1 (5)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 10 (100)	0 (0) 10 (100)	0 (0) 20 (100)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch			
n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 10 (100)	0 (0) 10 (100)	0 (0) 20 (100)

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

BSC = Best Supportive Care, m = Meter; Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron

Tabelle 4-64: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH Typ 3 SMA

CHERISH (Typ 3 SMA)	BSC	Nusinersen	Total
N	**10**	**10**	**20**
Tage in der Studie			
MW (SD)	445,6 (16,63)	431,0 (42,19)	438,3 (32,10)
Median	449,5	449,5	449,5
25.; 75. Perzentil	449; 453,75	419; 455,5	441; 455,25
Min; Max	414; 463	324; 457	324; 463
Patientenjahre in der Studie[1]	12,20	11,80	24
≤ 90 Tage (3 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 180 Tage (6 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 270 Tage (9 Monate), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≤ 360 Tage (12 Monate), n (%)	0 (0)	1 (10)	1 (5)
≤ 450 Tage (15 Monate), n (%)	7 (70)	5 (50)	12 (60)
> 450 Tage, n (%)	3 (30)	4 (40)	7 (35)

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie

Tabelle 4-64 fasst die Zeit zusammen, in der die Patienten in der Studie beobachtet wurden. Die mediane Studienzeit war in der Nusinersen- als auch in der BSC-Gruppe identisch (449,5 Tage).

Die Gesamtzahl der untersuchten Studienjahre betrug 24 (12,2 Patientenjahre in der Nusinersen-Gruppe und 11,8 Patientenjahre in der BSC-Gruppe).

Die Studie EMBRACE wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Meta-Analyse mit der CHERISH (ITT)- und CHERISH (Typ 2 SMA)-Population zusammengefasst. Baselinecharakteristika sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

4.3.1.2.1.4 EMBRACE-Studie

In Tabelle 4-65 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studie EMBRACE dargestellt.

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE

EMBRACE	BSC	Nusinersen	Total
N	**7**	**14**	**21**
Demographie			
Alter bei der 1. Dosis in Monaten			
≤ 7 Monate, n (%) > 7 Monate bis ≤ 18 Monate, n (%) > 18 Monate, n (%)	0 (0) 3 (43) 4 (57)	0 (0) 8 (57) 6 (43)	0 (0) 11 (52) 10 (48)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	24,4 (13,83) 18,5 15,5; 31,0 15; 53	19,4 (10,12) 16,7 14,9; 18,6 7; 49	21,1 (11,39) 17,0 15,3; 20,2 7; 53
Geschlecht			
n (%) Männlich, n (%) Weiblich, n (%)	7 (100) 2 (29) 5 (71)	14 (100) 9 (64) 5 (36)	21 (100) 11 (52) 10 (48)
Ethnie			
n (%) Hispano oder Latino, n (%) Nicht Hispano oder Latino, n (%) Nicht berichtet, n (%)	7 (100) 2 (29) 4 (57) 1 (14)	14 (100) 1 (7) 9 (64) 4 (29)	21 (100) 3 (14) 13 (62) 5 (24)
Abstammung			
n (%) Asiatisch Kaukasisch Andere Nicht berichtet	7 (100) 3 (43) 2 (29) 1 (14) 1 (14)	14 (100) 2 (14) 7 (50) 1 (7) 4 (29)	21 (100) 5 (24) 9 (43) 2 (10) 5 (24)
Geographische Region			
n (%) USA Deutschland	7 (100) 6 (86) 1 (14)	14 (100) 10 (71) 4 (29)	21 (100) 16 (76) 5 (24)

EMBRACE	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**7**	**14**	**21**
Schwangerschaftsdauer (Wochen)			
n (%)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	37,3 (5,15) 39,0 37,0; 40,0 26; 41	38,9 (0,66) 39,0 38,0; 39,0 38; 40	38,3 (2,97) 39,0 38,0; 39,0 26; 41
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monate)			
n (%) ≤ 6 Monate, n (%) > 6 Monate, n (%)	7 (100) 4 (57) 3 (43)	14 (100) 9 (64) 5 (36)	21 (100) 13 (62) 8 (38)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	5,94 (3,233) 5,10 3,70; 9,00 1,8; 11,0	6,14 (2,631) 5,50 4,00; 8,00 2,0; 11,0	6,07 (2,765) 5,10 4,00; 8,00 1,8; 11,0
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	10,56 (3,639) 12,00 6,00; 14,00 5,5; 14,0	10,27 (2,625) 10,00 8,00; 13,00 6,9; 15,0	10,37 (2,910) 10,00 8,00; 13,00 5,5; 15,0
Anzahl der *SMN2*-Kopien[1]			
n (%) 2 Kopien, n (%) 2 – 3 Kopien, n (%) 3 Kopien, n (%)	7 (100) 4 (57) 0 (0) 3 (43)	14 (100) 3 (21) 1 (7) 10 (71)	21 (100) 7 (33) 1 (5) 13 (62)
Anzahl der Patienten mit folgenden Beeinträchtigungen			
n (%) Hypotonie, n (%) Verzögerungen der motorischen Entwicklung, n (%) Paradoxe Atmung, n (%) Pneumonie oder respiratorische Symptome, n (%) Schwäche der Extremitäten, n (%) Schluckbeschwerden/Probleme bei der Nahrungsaufnahme, n (%) Andere, n (%)	7 (100) 7 (100) 7 (100) 4 (57) 3 (43) 6 (86) 4 (57) 0 (0)	14 (100) 13 (93) 10 (71) 3 (21) 1 (7) 13 (93) 1 (7) 0 (0)	21 (100) 20 (95) 17 (81) 7 (33) 4 (19) 19 (90) 5 (24) 0 (0)

EMBRACE	BSC	Nusinersen	Total
N	**7**	**14**	**21**
Anzahl der Studienabbrecher			
n (%)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
Ja, n (%)	1 (14)	0 (0)	1 (5)
Nein, n (%)	6 (86)	14 (100)	20 (95)
Anzahl der Therapieabbrecher			
n (%)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
Ja, n (%)	1 (14)	0 (0)	1 (5)
Nein, n (%)	6 (86)	14 (100)	20 (95)

[1] Die *SMN2*-Genkopienzahl basiert auf dem Test des zentralen Labors.

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

Quelle: Studienbericht 2017 Tabelle 8 [97]

Tabelle 4-66: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE

EMBRACE	BSC	Nusinersen	Total
N	**7**	**14**	**21**
Tage in der Studie			
MW (SD)	294,1 (70,79)	339,8 (85,13)	324,6 (81,85)
Median	302,0	337,5	302,0
25.; 75. Perzentil	230,0; 366,0	300,0; 420,0	296,0; 415,0
Min; Max	183; 385	182; 422	182; 422
Patientenjahre in der Studie[1]	5,64	13,02	18,66
n (%)			
≥ 29 Tage (4 Wochen)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
≥ 64 Tage (9 Wochen)	7 (100)	14 (100)	21 (100)
≥ 183 Tage (26 Wochen)	7 (100)	13 (93)	20 (95)
≥ 302 Tage (43 Wochen)	4 (57)	8 (57)	12 (57)
≥ 393 Tage (56 Wochen)	0 (0)	6 (43)	6 (29)

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie

Quelle: Studienbericht 2017 Tabelle 12 [97]

Die mediane Studienzeit betrug insgesamt 302 Tage (182 bis 422 Tage) (Tabelle 4-66). Die Patienten in der Nusinersen-Gruppe wurden für einen Median von 337,5 Tagen (182 bis 422 Tage) und die Patienten in der BSC-Gruppe für 302 Tage (183 bis 385 Tage) untersucht. Die kürzere Studienzeit für die Patienten in der BSC-Gruppe spiegelt die Beendigung von Teil 1

der Studie vor den Patienten der Nusinersen-Gruppe wider, sodass BSC-Patienten eine Studienbehandlung in der offenen Studienphase erhalten konnten.

Zu Studienende erhielten 9 Patienten (43 %) alle sechs Dosen der Studienmedikation bzw. eine Scheinintervention unter BSC (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen bzw. Scheininterventionen unter BSC in der EMBRACE-Studie (Teil 1)

EMBRACE	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**7**	**14**	**21**
Verabreichte Dosen Nusinersen bzw. Scheinintervention unter BSC			
# Dosen bzw. Scheininterventionen unter BSC, n (%)			
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	1 (14)	2 (14)	3 (14)
5	4 (57)	5 (36)	9 (43)
6	2 (29)	7 (50)	9 (43)
MW	5,1	5,4	-
SD	0,69	0,74	
Median	5,0	5,5	
25.; 75. Perzentil	5,0; 6,0	5,0; 6,0	
Min; Max	4; 6	4; 6	
Verabreichte Menge (mg)			
MW (SD)		61,41 (7,648)	
Median	-	62,90	-
25.; 75. Perzentil		56,60; 68,50	
Min; Max		48,0; 69,2	

BSC = Best Supportive Care, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in den Dosisgruppen, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Quelle: Studienbericht 2017 Tabelle 11 [97]

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

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

Die EMBRACE-Studie war eine randomisierte, multinationale, multizentrische, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie (Abbildung 4-27). Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in der Dosierung 12 mg – adjustiert an das Alter des Patienten – im Vergleich zu einer Scheinintervention unter BSC bei Patienten mit SMA. Das Volumen der Injektion wurde analog zur Studie ENDEAR (siehe Modul 4 A.1) basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung ermittelt (Tabelle 4-56). Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem CSF je nach Alter entspricht.

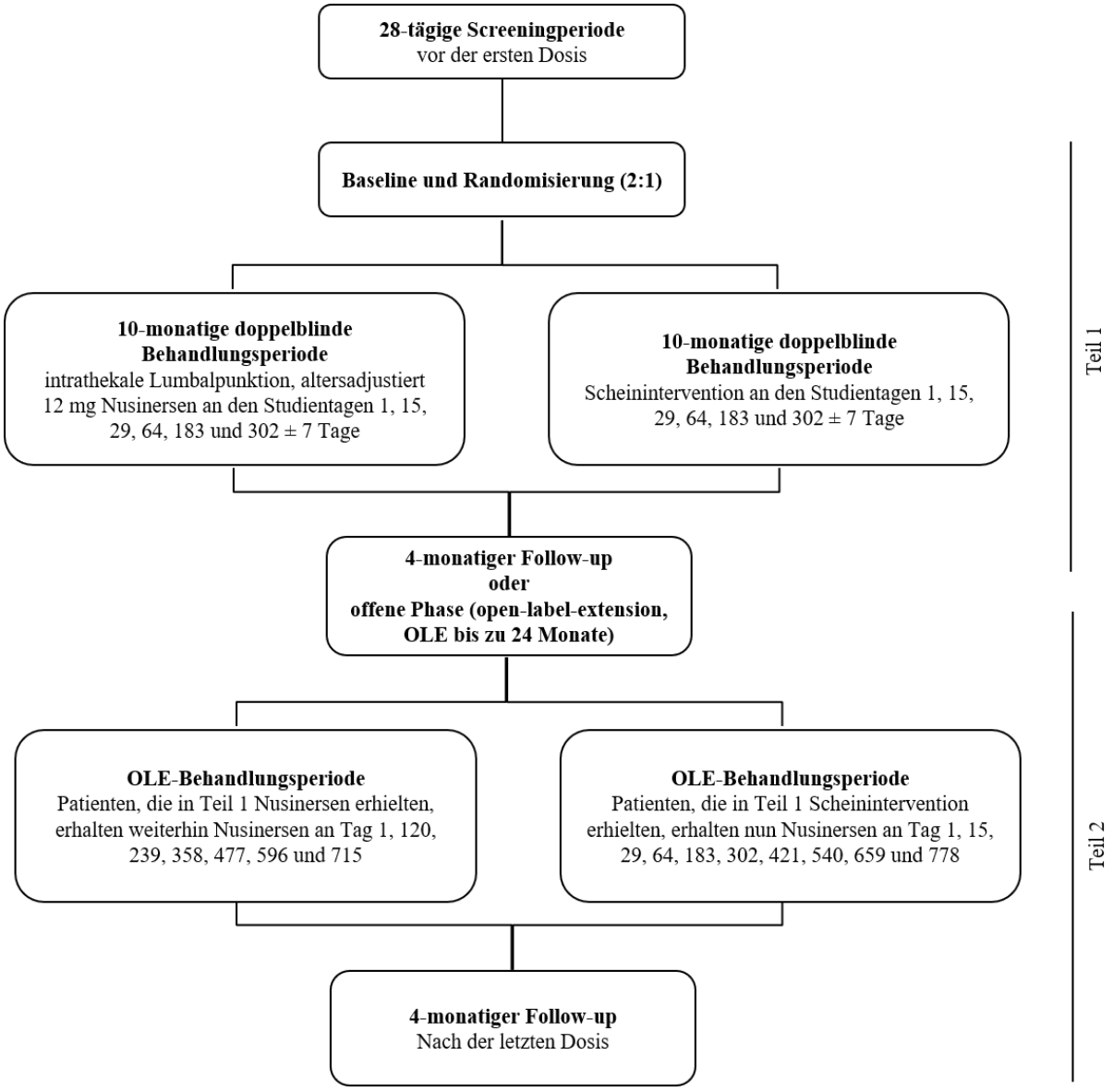


Abbildung 4-27: Studiendesign EMBRACE

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

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

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,
- Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,
- Alter der Patienten:
    - Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten und Dokumentation von 3 *SMN2*-Genkopien oder
    - Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten, ein Alter von > 7 Monaten (211 Tage) bei Screening und Dokumentation von 2 *SMN2*-Genkopien oder
    - Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von > 6 Monaten, ein Alter von ≤ 18 Monaten bei Screening und Dokumentation von 2 oder 3 *SMN2*-Genkopien,
- Erfüllen institutioneller Kriterien für die Verwendung von Anästhesie/Sedierung während der Durchführung von Studienprozeduren (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder Pulmologen),
- Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (Respiratory Syncytial Virus, 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,
- Patienten mit 2 *SMN2*-Genkopien leben für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmenden Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von > 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden,
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.

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

- Vorangegangene Behandlung mit Nusinersen in einer der klinischen Studien,
- Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt,
- Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Screening,

- Vorliegen einer Tracheotomie, eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters bei Screening,
- Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,
- Hospitalisierung innerhalb von 2 Monaten vor Screening aufgrund von Operationen (z. B. aufgrund einer Skoliose), pulmonalen Ereignissen oder Nahrungszufuhr oder geplante Hospitalisierung während der Studie,
- 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. Albuterol/Salbutamol, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), 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,
- 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,
- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,
- Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten,
- Andere unspezifische Gründe nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors aufgrund dessen der Patient nicht teilnehmen kann.

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

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

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 21 Patienten, die in sieben Zentren in zwei Ländern (Deutschland und USA) behandelt wurden. Es wurden 7 Patienten in die BSC-Gruppe und 14 Patienten in die Nusinersen-Gruppe randomisiert.

Im Rahmen der EMBRACE-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primäre Endpunkte von Teil 1:

- Inzidenz von UEs und SUEs,
- Änderung klinischer Laborparameter, EKG oder Vitalzeichen im Vergleich zu Baseline,
- Änderung bei der neurologischen Untersuchung im Vergleich zu Baseline.

Sekundärer Endpunkt von Teil 1:

- Nusinersenspiegel im Liquor.

Explorative Endpunkte:

- Änderung beim Einsatz von Beatmungshilfen im Vergleich zu Baseline,
- Anteil der HINE-Responder (Subskala 2),
- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Körpergröße, Kopfumfang, Brustumfang, Armumfang, Gewicht gemäß Alter/Größe, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang) bis zur finalen Sicherheitsauswertung von Teil 1,
- Veränderung des klinischen Gesamteindrucks CGI Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten
  Immunogenitätsendpunkt: Nusinersenantikörper im Plasma

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die präspezifizierte Subgruppenanalyse gemäß Alter bei Symptombeginn (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate) durchgeführt.

Dargestellte Daten der EMBRACE-Studie basieren auf dem finalen Datenschnitt Teil 1 (RCT-Teil) vom 30. März 2017.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie EMBRACE umfasste Patienten, die nicht an den Studien ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten. Die Patienten wurden zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität bestmöglich und patientenindividuell optimiert behandelt (entspricht BSC). Die Operationalisierung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext.

Die Patienten – 76 % bzw. 24 % – stammen aus Nordamerika oder Deutschland und waren zu 62 % nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Selektion der Patienten anhand des Zeitpunktes der einsetzenden SMA-typischen Symptome entspricht dem international anerkannten Konsens

und spiegelt auch den deutschen Versorgungskontext wider [98]. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.1.5 Meta-Analyse 1 und 2

In Tabelle 4-68 sind die Charakteristika der Patienten der EMBRACE-Studie aufgeführt. Die Patienten erfüllen die wichtigsten Einschlusskriterien der CHERISH-Studie, sie besitzen 2 oder 3 *SMN2*-Kopien und hatten ein Alter bei Symptombeginn > 6 Monate. Diese Patienten wurden sowohl für die Meta-Analyse im Vergleich mit der ITT- als auch der Typ 2 SMA-Patienten verwendet.

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)

EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**3**	**5**	**8**
Demographie			
Alter bei der 1. Dosis in Monaten			
≤ 7 Monate, n (%) > 7 Monate bis ≤ 18 Monate, n (%) > 18 Monate, n (%)	0 (0) 2 (67) 1 (33)	0 (0) 2 (40) 3 (60)	0 (0) 4 (50) 4 (50)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	16,9 (1,58) 16,95 16,15; 17,72 15,34; 18,50	17,7 (0,95) 18,14 17,02; 18,37 16,39; 18,60	17,4 (1,18) 17,58 16,81; 18,40 15,34; 18,60
Geschlecht			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
Männlich, n (%) Weiblich, n (%)	1 (33) 2 (67)	4 (80) 1 (20)	5 (62) 3 (38)
Ethnie			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
Hispano oder Latino, n (%) Nicht Hispano oder Latino, n (%) Nicht berichtet, n (%)	1 (33) 1 (33) 1 (33)	0 (0) 4 (80) 1 (20)	1 (12) 5 (62) 2 (25)
Abstammung			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
Kaukasier, n (%) Divers, n (%) Nicht berichtet (Geheimhaltung), n (%)	1 (33) 1 (33) 1 (33)	3 (60) 1 (20) 1 (20)	4 (50) 2 (25) 2 (25)
Geographische Region			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
USA, n (%) Deutschland, n (%)	2 (67) 1 (33)	4 (80) 1 (20)	6 (75) 2 (25)

EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**3**	**5**	**8**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monate)			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
≤ 6 Monate, n (%) > 6 Monate, n (%)	3 (100) 0 (0)	5 (100) 0 (0)	8 (100) 0 (0)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	9,0 (2,00) 9 8,0; 10,0 7,00; 11	9,1 (1,41) 9 8,0; 10,0 7,59; 11	9,1 (1,51) 9 7,9; 10,2 7,00; 11
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	7,3 (2,89) 9,0 6,5; 9 4; 9	8,3 (0,83) 8,4 8; 9 7; 9	7,9 (1,74) 8,7 7,8; 9 4; 9
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	13 (1,00) 13 12,5; 13,5 12,00; 14	13 (1,92) 13 13,0; 14,0 9,89; 15	13 (1,54) 13 12,8; 14,0 9,89; 15
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	13 (1,0) 13 12,5; 13,5 12; 14	13 (1,92) 13 13; 14 9,89; 15	13 (1,54) 13 12,8; 14,0 9,89; 15
Anzahl der *SMN2*-Kopien[1]			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
2 Kopien, n (%) 2 – 3 Kopien, n (%) 3 Kopien, n (%)	1 (33) 0 (0) 2 (67)	0 (0) 0 (0) 5 (100)	1 (12) 0 (0) 7 (88)
Anzahl der Studienabbrecher			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 3 (100)	0 (0) 5 (100)	0 (0) 8 (100)

EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)	BSC	Nusinersen	Total
N	**3**	**5**	**8**
Anzahl der Therapieabbrecher			
n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	3 (100)	5 (100)	8 (100)

[1] Die *SMN2*-Genkopienzahl basiert auf dem Test des zentralen Labors.

BSC = Best Supportive Care, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der EMBRACE, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available; SMA = Spinale Muskelatrophie, SD = Standard Deviation, SMN = Survival of Motor Neuron

Tabelle 4-69: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)

EMBRACE (Meta-Analyse 1 und 2)	BSC	Nusinersen	Total
N	**3**	**5**	**8**
Tage in der Studie			
MW (SD)	305,7 (77,57)	346,6 (62,44)	331,2 (66,30)
Median	302,0	302,0	302,0
25.; 75. Perzentil	266,0; 343,5	301,0; 415,0	300,8; 392,5
Min; Max	230, 385	300, 415	230; 415
Patientenjahre in der Studie[1]	2,51	4,74	7,26
n (%)			
230 Tage	1 (33)	0 (0)	1 (12)
300 Tage	0 (0)	1 (20)	1 (12)
301 Tage	0 (0)	1 (20)	1 (12)
302 Tage	1 (33)	1 (20)	2 (25)
385 Tage	1 (33)	0 (0)	1 (12)
415 Tage	0 (0)	2 (40)	2 (25)

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie

4.3.1.2.1.6 Meta-Analyse 3

In Tabelle 4-70 bis Tabelle 4-73 sind die Charakteristika der Studienpopulation der Studien CHERISH und EMBRACE mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien dargestellt.

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Meta-Analyse 3)

CHERISH (Meta-Analyse 3)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**38**	**76**	**114**
Demographie			
Alter in Jahren			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
2, n (%)	18 (47)	20 (26)	38 (33)
3, n (%)	6 (16)	16 (21)	22 (19)
4, n (%)	9 (24)	21 (28)	30 (26)
5, n (%)	0 (0)	6 (8)	6 (5)
6, n (%)	2 (5)	8 (11)	10 (9)
7, n (%)	3 (8)	2 (3)	5 (4)
8, n (%)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
9, n (%)	0 (0)	1(1)	1 (1)
< 6 Jahre, n (%)	33 (87)	63 (83)	96 (84)
≥ 6 Jahre, n (%)	5 (13)	13 (17)	18 (16)
MW (SD)	3,2 (1,57)	3,8 (1,66)	3,6 (1,64)
Median	3	4	3
25.; 75. Perzentil	2; 4,00	2; 4,25	2; 4,00
Min; Max	2; 7	2; 9	2; 9
Geschlecht			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Männlich, n (%)	21 (55)	31 (41)	52 (46)
Weiblich, n (%)	17 (45)	45 (59)	62 (54)
Ethnie			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	3 (4)	3 (3)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	38 (100)	73 (96)	111 (97)
Abstammung			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Asiaten, n (%)	6 (16)	16 (21)	22 (19)
Schwarze, n (%)	1 (3)	1 (1)	2 (2)
Kaukasier, n (%)	28 (74)	57 (75)	85 (75)
Divers, n (%)	3 (8)	2 (3)	5 (4)

CHERISH (Meta-Analyse 3)	BSC	Nusinersen	Total
Geografische Region			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Nordamerika, n (%)	21 (55)	44 (58)	65 (57)
Europa, n (%)	13 (34)	23 (30)	36 (32)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	4 (11)	9 (12)	13 (11)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monaten)			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
MW (SD)	11,6 (3,49)	11,0 (3,31)	11,2 (3,37)
Median	11	10	11
25.; 75. Perzentil	9; 13,8	9; 13,0	9; 13,0
Min; Max	6; 20	6; 20	6; 20
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
MW (SD)	33,0 (17,90)	40,0 (20,49)	37,7 (19,86)
Median	28,5	39,3	35,5
25.; 75. Perzentil	19,3; 40,2	22,2; 51,1	21,4; 48,9
Min; Max	10; 80	8; 94	8; 94
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
MW (SD)	18,5 (7,92)	19,9 (8,24)	19,4 (8,12)
Median	18	18	18
25.; 75. Perzentil	15; 22,2	16; 22,0	15; 22,0
Min; Max	0; 46	0; 48	0; 48
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
MW (SD)	26,1 (17,50)	31,1 (20,44)	29,4 (19,57)
Median	25,1	26,3	25,5
25.; 75. Perzentil	14,2; 34,7	17,0; 39,9	14,6; 38,5
Min; Max	2,33; 71,54	1,65; 85,78	1,65; 85,78
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Selbstständiges Sitzen, n (%)			
Freies Stehen, n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Gehen mit Unterstützung oder selbstständiges Gehen (mind. 50 m), n (%)	10 (26) 12 (32)	10 (13) 19 (25)	20 (18) 31 (27)
Anzahl der Patienten mit Rollstuhl			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Ja, n (%)	26 (68)	59 (78)	85 (75)
Nein, n (%)	12 (32)	17 (22)	29 (25)

CHERISH (Meta-Analyse 3)	BSC	Nusinersen	Total
Anzahl der Patienten mit Physiotherapie			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%) Unbekannt, n (%)	34 (89) 4 (11) 0 (0)	70 (92) 5 (7) 1 (1)	104 (91) 9 (8) 1 (1)
Anzahl der *SMN2*-Kopien			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
3 Kopien, n (%) 4 Kopien, n (%)	37 (97) 1 (3)	74 (97) 2 (3)	111(97) 3 (3)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 38 (100)	0 (0) 76 (100)	0 (0) 114 (100)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch[2]			
n (%)	38 (100)	76 (100)	114 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 38 (100)	1 (1) 75 (99)	1 (1) 113 (99)

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

[2] Der Patient brach die Therapie aufgrund von der frühzeitigen Beendigung der Studie ab.

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

Tabelle 4-71: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CHERISH (Meta-Analyse 3)

CHERISH (Meta-Analyse 3)	BSC	Nusinersen	Total
N	**38**	**76**	**114**
Tage in der Studie			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max Patientenjahre in der Studie[1]	444,8 (21,48) 450 447,5; 455 364; 482 46,3	439,2 (31,22) 450,5 449,0; 456 324; 470 91,4	441,1 (28,38) 450,0 449,0; 456 324; 482 137,7

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, m = Meter, Min = Minimum, Max = Maximum, SMA = Spinale Muskelatrophie

Tabelle 4-71 fasst die Zeit zusammen, in der die Patienten mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien in der CHERISH-Studie beobachtet wurden. Die mediane Studienzeit war in der Nusinersen- als auch in der BSC-Gruppe vergleichbar (450,5 und 450 Tage).

Die Gesamtzahl der untersuchten Studienjahre betrug 137,7 (91,4 Patientenjahre in der Nusinersen-Gruppe und 46,3 Patientenjahre in der BSC-Gruppe).

In Tabelle 4-72 sind die Charakteristika der Patienten der EMBRACE-Studie mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien aufgeführt.

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 3)

EMBRACE (Meta-Analyse 3)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**3**	**10**	**13**
Demographie			
Alter in Monaten			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	28,0 (21,66) 16,0 15,5; 34,5 15; 53	20,1 (10,97) 17,5 14,5; 18,0 11; 48	21,9 (13,43) 17,0 15,0; 18,0 11; 53
Geschlecht			
n (%) Männlich, n (%) Weiblich, n (%)	3 (100) 1 (33) 2 (67)	10 (100) 6 (60) 4 (40)	13 (100) 7 (54) 6 (46)
Ethnie			
n (%) Hispano oder Latino, n (%) Nicht Hispano oder Latino, n (%) Nicht berichtet, n (%)	3 (100) 0 (0) 2 (67) 1 (33)	10 (100) 1 (10) 6 (60) 3 (30)	13 (100) 1 (8) 8 (62) 4 (31)
Abstammung			
n (%) Asiaten, n (%) Kaukasier, n (%) Divers, n (%) Nicht berichtet (Geheimhaltung), n (%)	3 (100) 1 (33) 1 (33) 0 (0) 1 (33)	10 (100) 2 (20) 4 (40) 1 (10) 3 (30)	13 (100) 3 (23) 5 (38) 1 (8) 4 (31)
Geographische Region			
n (%) USA, n (%) Deutschland, n (%)	3 (100) 2 (67) 1 (33)	10 (100) 7 (70) 3 (30)	13 (100) 9 (69) 4 (31)

EMBRACE (Meta-Analyse 3)	**BSC**	**Nusinersen**	**Total**
N	**3**	**10**	**13**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Alter bei Symptombeginn (Monate)			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	7,3 (3,51) 7,0 5,5; 9,0 4; 11	6,8 (2,83) 6,8 5,2; 8,8 2; 11	6,9 (2,85) 7,0 5,0; 9,0 2; 11
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	13,7 (0,58) 14,0 13,5; 14 13; 14	11,2 (2,45) 10,5 9,9; 13 8; 15	11,8 (2,39) 13,0 10,0; 14 8; 15
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Monate)[1]			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	20,7 (24,66) 9,0 6,5; 29,0 4; 49	13,3 (12,66) 8,7 7,2; 10,0 5; 46	15,0 (15,24) 9,0 7,0; 10,3 4; 49
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate)[1]			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	14,3 (21,36) 2 2,0; 20,5 2; 39	8,9 (11,30) 4 3,2; 5,8 3; 38	10,2 (13,32) 4 3,0; 6,1 2; 39
Anzahl der *SMN2*-Kopien[2]			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
3 Kopien, n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
Anzahl der Studienabbrecher			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
Ja, n (%) Nein, n (%)	0 (0) 3 (100)	0 (0) 10 (100)	0 (0) 13 (100)

EMBRACE (Meta-Analyse 3)	BSC	Nusinersen	Total
N	**3**	**10**	**13**
Anzahl der Therapieabbrecher			
n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	3 (100)	10 (100)	13 (100)

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

[2] Die *SMN2*-Genkopienzahl basiert auf dem Test des zentralen Labors.

BSC = Best Supportive Care, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available; SMA = Spinale Muskelatrophie, SD = Standard Deviation, SMN = Survival of Motor Neuron

Tabelle 4-73: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBRACE (Meta-Analyse 3)

EMBRACE (Meta-Analyse 3)	BSC	Nusinersen	Total
N	**3**	**10**	**13**
Tage in der Studie			
MW (SD)	299,3 (68,04)	336,7 (96,12)	328,1 (89,27)
Median	302,0	358,5	302,0
25.; 75. Perzentil	266,0; 334,0	300,25; 418,75	300,0; 415,0
Min; Max	230; 366	182; 422	182; 422
Patientenjahre in der Studie[1]	2,46	11,68	9,22

[1] Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie

Tabelle 4-73 fasst die Zeit zusammen, in der die Patienten mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien in der EMBRACE-Studie beobachtet wurden. Die mediane Studienzeit lag in der Nusinersen-Gruppe bei 358,5 Tagen und in der BSC-Gruppe bei 302,0 Tage.

Die Gesamtzahl der untersuchten Studienjahre betrug 9,22 (11,68 Patientenjahre in der Nusinersen-Gruppe und 2,46 Patientenjahre in der BSC-Gruppe).

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 4-74: 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			
CS4 CHERISH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Patienten der EMBRACE-Studie wurden anhand des Alters bei Symptombeginn (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate) in die Therapiearme stratifiziert. In der Studie CHERISH wurde basierend auf dem Alter bei Screening stratifiziert (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre). Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention unter BSC beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Das zusätzliche Data Safety Monitoring Board (DSMB) begutachtete regelmäßig semi-verblindet die Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen). Die Studienmedikation wurde an einem sicheren, überwachten und verschlossenen Standort aufbewahrt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studien als „niedrig“ eingestuft werden. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wurde ebenfalls durch den G-BA 2017 [5] als niedrig eingestuft.

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 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	***Mortalität*** Überlebens-rate, Zeit bis zum Tod	***Morbidität*** Dauerhafte Beatmung	***Morbidität*** Beatmung, unabhängig von Dauer	***Morbidität*** HINE	***Morbidität*** HFMSE
CS4 CHERISH	ja	nein	nein	nein	ja
232SM202 EMBRACE – Teil 1	ja	ja[1]	ja[1]	ja[1]	nein
	Morbidität WHO Meilen-steine	***Morbidität*** RULM	***HRQoL*** PedsQL	***HRQoL*** ACEND	***Sicherheit*** Hospitalisierungen
CS4 CHERISH	ja	ja	ja	ja	ja
232SM202 EMBRACE – Teil 1	nein	nein	nein	nein	ja
	Sicherheit Schwer-wiegende respiratorische Ereignisse	***Sicherheit*** UEs	***Sicherheit*** Therapie-abbrüche aufgrund von UEs	***Sicherheit*** SUEs	
CS4 CHERISH	ja	ja	ja	ja	
232SM202 EMBRACE – Teil 1	ja	ja	ja	ja	

[1] Diese Endpunkte der EMBRACE werden nur in Modulteil 4 A.1 dargestellt.
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HRQoL = Health Related Quality of Life, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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.

Die Auswertungen für dieses Dossier wurden im Gegensatz zu den Analysen im CSR mit der Software R Version 3.6.3. durchgeführt. Dadurch und durch Anwendung des IQWiG Methodenpapieres 6.0 [12] treten in einigen Fällen leichte Abweichungen in den Effektschätzern auf. Außerdem basiert die zur Schätzung des LS Means verwendete Funktion emmeans::emmeans auf einem anderen Algorithmus als die für den CSR verwendete SAS-Prozedur. Dies führt zu einer Parallelverschiebung der Schätzer des LS Means in beiden Behandlungsgruppen, der Schätzer der LS Means Differenz bleibt davon unberührt.

Studie CHERISH

Die CHERISH-Studie wurde frühzeitig aufgrund von einem erzielten Wirksamkeitsnachweis beendet. Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten des finalen Datenschnitt vom 03. März 2017 (Ergebnisbericht: 05. Juni 2018) und zusätzlichen Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA vorgelegt.

Studie EMBRACE

Es werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Daten des Studienende vom 24. September 2018 (Ergebnisbericht: 5. März 2019) und zusätzlichen Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA vorgelegt.

4.3.1.3.1.1 Überleben – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Überleben“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Anzahl Überlebende • Zeit bis zum Tod Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zu CHERISH erhoben Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden analog zu CHERISH berechnet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko	

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.1.1 CHERISH – ITT

Es traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.1.2 CHERISH – Typ 2 SMA & 3 SMA

Es traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.1.3 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-78: EMBRACE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Überlebensrate					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,19 [0,842; 1,681] 0,3249	6,69 [0,239; 187,278] 0,2634	0,14 [-0,116; 0,402] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	86 14	100 0			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied. Unter Nusinersen verstarb kein Patient (0 %) wohingegen unter BSC ein Patient (14 %) verstarb (p = 0,3249).

Tabelle 4-79: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum Tod			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
10. Perzentil (Wochen)	41,30	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Nusinersen und BSC in Bezug auf das Sterberisiko und damit auf die Verlängerung der Überlebensdauer (p = 0,9996) (Tabelle 4-79 und Abbildung 4-28).

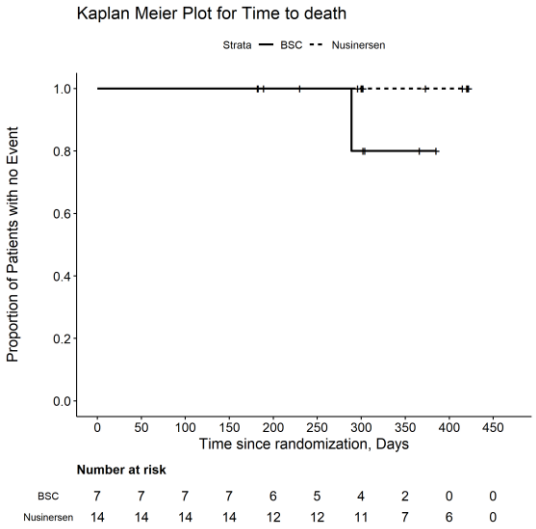


Abbildung 4-28: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“

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

Es trat lediglich ein Todesfall in der Studie EMBRACE auf. Von einer Meta-Analyse wird daher abgesehen.

4.3.1.3.1.2 HFMSE – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Der HFMSE besteht aus der HFMS und 13 zusätzlichen Items. Domänen: Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [57]. Die 33 Items umfassen (1) Sitzen auf Sockel/Stuhl, (2) Langsitz, (3) Eine Hand zum Kopf im Sitzen, (4) Zwei Hände zum Kopf im Sitzen, (5) Von Rückenlage in Seitenlage, (6) Von Bauchlage in Rückenlage, Rolle über rechts, (7) Von Bauchlage in Rückenlage, Drehung nach links, (8) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach rechts, (9) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach links, (10) Vom Sitzen ins Liegen, (11) Aufstützen auf Unterarmen, (12) Hebt Kopf aus Bauchlage, (13) Aufstützen auf ausgestreckten Armen, (14) Vom Liegen ins Sitzen, (15) Vierfüßlerstand, (16) Krabbeln, (17) Hebt Kopf aus Rückenlage, (18) Stehen mit Unterstützung, (19) Freies Stehen, (20) Gehen, (21) Hüftflexion rechts in Rückenlage, (22) Hüftflexion links in Rückenlage, (23) Vom Kniestand in halben Kniestand rechts, (24) Vom Kniestand in halben Kniestand links, (25) Vom Kniestand in den Stand mit linkem Bein zuerst (über halben Kniestand), (26) Vom Kniestand in den Stand mit rechtem Bein zuerst (über halben Kniestand links), (27) Vom Stand in sitzende Position auf dem Fußboden, (28) Hockstand, (29) Springt 30 cm nach vorne, (30) 4 Stufen steigen mit Handlauf, (31) 4 Stufen hinuntergehen mit Handlauf, (32) Steigt 4 Stufen ohne Armunterstützung hoch, (33) Geht 4 Stufen ohne Armunterstützung hinunter. Scoring: Jedes Item wird auf einer 3-Punkte-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet. Der Gesamtscore beträgt 0 – 66 Punkte [58; 59]. Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Responsekriterium (klinische Relevanz): Eine Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist als klinisch relevant anzusehen [13]. Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand der HFMSE fand zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), 274 (Monat 9), 365 (Monat 12) und 456 (Monat 15) statt. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • HFMSE-Responder • Zeit bis zu HFMSE-Responder • Veränderung des HFMSE zu Baseline Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt.

	RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Endpunkt nicht erhoben
ARR = Absolute Risikoreduktion, HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, LS = least squares, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, ANCOVA = Analysis of covariance	

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „HFMSE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.2.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-82: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte HFMSE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**42**	**84**
Messzeitpunkte HFMSE		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 92 n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	84 (100)
Tag 274 n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 365 n (%)	41 (98)	77 (92)
Tag 456 n (%)	34 (81)	66 (79)
BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis		

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
HFMSE-Responder					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,7222 [0,9053; 3,2762] 0,0976	2,1447 [0,9075; 5,0683] 0,0821	0,1548 [-0,0066; 0,3162] 0,0602
Ja (%)	21	37			
Nein (%)	79	63			
Zu Tag 169					
n (%)	41 (98)	84 (100)	1,4025 [0,8698; 2,2615] 0,1652	1,7685 [0,8197; 3,8153] 0,1462	0,1367 [-0,042; 0,3153] 0,1338
Ja (%)	34	48			
Nein (%)	66	52			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,0833 [1,2515; 3,4682] **0,0048**	3,6765 [1,654; 8,1718] **0,0014**	0,3095 [0,1372; 0,4818] **0,0004**
Ja (%)	29	60			
Nein (%)	71	40			
Zu Tag 365					
n (%)	41 (98)	77 (92)	2,1342 [1,1973; 3,8043] **0,0102**	3,3203 [1,4511; 7,5973] **0,0045**	0,2717 [0,1041; 0,4393] **0,0015**
Ja (%)	24	51			
Nein (%)	76	49			
Zu Tag 456					
n (%)	34 (81)	66 (79)	2,1602 [1,2596; 3,7045] **0,0051**	3,6877 [1,6384; 8,3002] **0,0016**	0,3052 [0,1351; 0,4754] **0,0004**
Ja (%)	26	57			
Nein (%)	74	43			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Für den Vergleich von Baseline zu Monat 9, 12 und 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant 2,08; 2,13 und 2,16-mal höher als unter BSC (Tag 274: RR = 2,0833; p = 0,0048; Tag 365: RR = 2,1342; p = 0,0102; Tag 456: RR = 2,1602; p = 0,0051).

Tabelle 4-84: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu HFMSE-Responder			
n (%)	21 (50)	60 (71)	2,67 [1,568; 4,527] **0,0003**
10. Perzentil (Wochen)	13,1	13,0	
25. Perzentil (Wochen)	24,0	13,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	65,40 [26,1; NA]	24,1 [23,9; 38,7]	
75. Perzentil (Wochen)	66,1	65,9	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Im Folgenden wird der Verlauf über die Zeit mit Hilfe einer Cumulative-Distribution-Function (CDF) dargestellt. Dies wird analog für alle Ereigniszeitanalysen durchgeführt, in denen das Ausbleiben eines Events negativ für den Patienten ist (HFMSE und Motorische Meilensteine gemäß WHO).

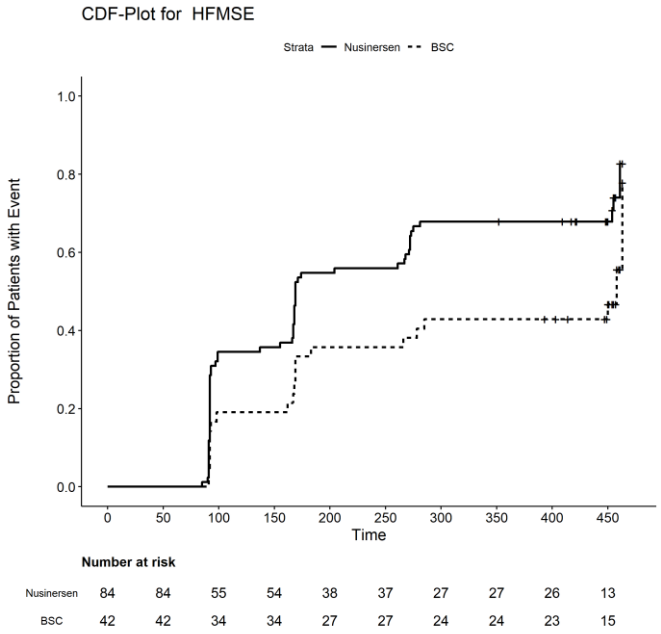


Abbildung 4-29: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder“

Die Cumulative-Distribution-Function (CDF) für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Tag 100 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-29). Unter Nusinersen zeigte sich eine um den Faktor 2,66 höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden (Tabelle 4-84). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0004).

Tabelle 4-85: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	**-**
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Baseline			
n	42	84	-
MW (SD)	19,90 (7,231)	22,38 (8,326)	
Zu Tag 92			
MW (SD)	1,00 (3,471)	1,54 (2,655)	**LS MD** 0,6 [-0,483; 1,692] 0,2781

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	**-**
Veränderung zu Baseline HFMSE			
LS MW (SE)	0,95 (0,450)	1,56 (0,317)	**Hedges' g**
95 %-KI	0,06; 1,85	0,93; 2,19	0,18 [-0,191; 0,552] 0,3404
Zu Tag 169			
MW (SD)	1,84 (3,223)	2,23 (3,345)	**LS MD** 0,56 [-0,658; 1,776] 0,3705
LS MW (SE)	1,72 (0,504)	2,28 (0,355)	**Hedges' g**
95 %-KI	0,73; 2,72	1,58; 2,98	0,12 [-0,253; 0,488] 0,5346
Zu Tag 274			
MW (SD)	0,50 (4,157)	3,23 (4,034)	**LS MD** 3,02 [1,565; 4,475] **0,0001**
LS MW (SE)	0,30 (0,603)	3,32 (0,424)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,89; 1,50	2,48; 4,16	0,66 **[0,285; 1,045]** < 0,0001
Zu Tag 365			
MW (SD)	0,41 (4,715)	3,25 (4,344)	**LS MD** 3,11 [1,508; 4,707] **0,0002**
LS MW (SE)	0,24 (0,663)	3,35 (0,466)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,07; 1,55	2,42; 4,27	0,63 **[0,254; 1,011]** 0,0011

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	**-**
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	-0,68 (4,726)	3,79 (4,655)	4,92 [3,286; 6,56] **< 0,0001**
LS MW (SE)	-0,98 (0,678)	3,94 (0,477)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,33; 0,36	3,00; 4,88	0,95 **[0,56; 1,338]** < 0,0001

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation)

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt die Daten der Responderanalyse. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 274, 365 bzw. 456 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen, das KI für das Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2 (Tag 274: Hedges' g 95 %-KI [0,285; 1,045]; Tag 365: Hedges' g 95 %-KI [0,254; 1,011]; Tag 456: Hedges' g 95 %-KI [0,56; 1,338]).

4.3.1.3.1.2.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-86: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote HFMSE-Scores bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**32**	**74**
Messzeitpunkte HFMSE		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 92 n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	31 (97)	74 (100)
Tag 274 n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 365 n (%)	31 (97)	68 (92)
Tag 456 n (%)	26 (81)	59 (80)

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
HFMSE-Responder					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,61 [0,779; 3,314] 0,1997	1,93 [0,737; 5,075] 0,1799	0,13 [-0,047; 0,313] 0,1484
Ja (%)	22	35			
Nein (%)	78	65			
Zu Tag 169					
n (%)	31 (100)	74 (100)	1,20 [0,724; 1,986] 0,4801	1,37 [0,587; 3,192] 0,4676	0,08 [-0,127; 0,280] 0,4614
Ja (%)	38	46			
Nein (%)	62	54			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,61 [0,958; 2,713] 0,0723	2,37 [1,002; 5,614] **0,0494**	0,21 [0,011; 0,410] **0,0391**
Ja (%)	34	55			
Nein (%)	66	45			
Zu Tag 365					
n (%)	31 (100)	68 (100)	1,64 [0,898; 3,000] 0,1073	2,20 [0,899; 5,377] 0,0844	0,18 [-0,012; 0,375] 0,0653
Ja (%)	28	46			
Nein (%)	72	54			
Zu Tag 456					
n (%)	26 (100)	59 (100)	2,12 [1,120; 4,021] **0,0210**	3,38 [1,345; 8,503] **0,0096**	0,28 [0,092; 0,468] **0,0036**
Ja (%)	25	53			
Nein (%)	75	47			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Für den Vergleich von Baseline zu Monat 15 war die Anzahl der Typ 2 SMA-Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant höher als unter BSC (p = 0,0210).

Tabelle 4-88: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu HFMSE-Responder			
n (%)	17 (53)	51 (69)	2,22 [1,252; 3,949] **0,0064**
10. Perzentil (Wochen)	13,1	13,0	
25. Perzentil (Wochen)	23,9	13,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	53,10 [24,1; NA]	24,30 [23,9; 38,9]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	65,90	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

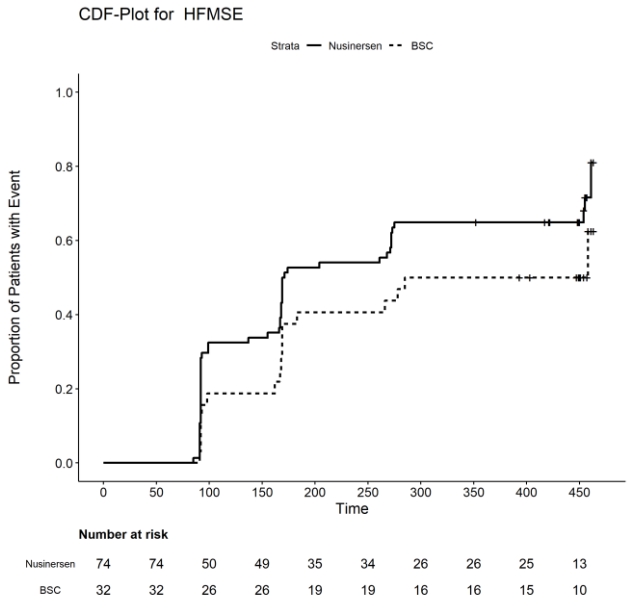


Abbildung 4-30: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“

Unter Nusinersen zeigte sich für Typ 2 SMA-Patienten ebenfalls eine höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden (Tabelle 4-88 und Abbildung 4-30). Die Chance war unter Nusinersen-Behandlung statistisch signifikant höher (p = 0,0064).

Tabelle 4-89: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Baseline			
n	32	74	-
MW (SD)	19,53 (7,357)	21,65 (7,593)	
Zu Tag 92			
			LS MD
MW (SD)	0,81 (3,374)	1,34 (2,650)	0,68 [-0,536; 1,888] 0,2768
LS MW (SE)	0,71 (0,513)	1,38 (0,335)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,31; 1,73	0,72; 2,05	0,18 [-0,235; 0,596] 0,3937
Zu Tag 169			
			LS MD
MW (SD)	2,13 (3,180)	2,12 (3,476)	0,3 [-1,11; 1,705] 0,6797
LS MW (SE)	1,92 (0,596)	2,21 (0,389)	**Hedges' g**
95 %-KI	0,73; 3,10	1,44; 2,98	0 [-0,417; 0,413] 0,993
Zu Tag 274			
			LS MD
MW (SD)	1,03 (4,246)	2,95 (3,993)	2,28 [0,625; 3,941] **0,0081**
LS MW (SE)	0,77 (0,702)	3,06 (0,458)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,62; 2,17	2,15; 3,96	0,47 [0,047; 0,887] 0,0291

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Zu Tag 365			
			LS MD
MW (SD)	0,76 (4,844)	2,92 (4,348)	2,55 [0,715; 4,395] **0,0079**
LS MW (SE)	0,49 (0,779)	3,04 (0,508)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,06; 2,03	2,03; 4,05	0,48 [0,058; 0,897] 0,0258
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	-0,42 (4,520)	3,36 (4,616)	4,41 [2,568; 6,251] **< 0,0001**
LS MW (SE)	-0,86 (0,780)	3,54 (0,508)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,41; 0,68	2,54; 4,55	0,82 **[0,388; 1,247]** 0,0002

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt die Daten der Responderanalyse bei Typ 2 SMA-Patienten. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 456 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen (Tag 274: Hedges' g 95 %-KI [0,388; 1,247]).

4.3.1.3.1.2.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-90: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte HFMSE-Scores bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**10**	**10**
Messzeitpunkte HFMSE		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 92 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 274 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 365 n (%)	10 (100)	9 (90)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie		

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: CHERISH – Ergebnisse zu „HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
HFMSE-Responder					
Zu Tag 92					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,5 [0,625; 9,996] 0,195	4 [0,550; 29,096] 0,1709	0,3 [-0,097; 0,697] 0,1384
Ja (%) Nein (%)	20 80	50 50			
Zu Tag 169					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3 [0,786; 11,445] 0,1078	6 [0,812; 44,351] 0,0792	0,4 [0,008; 0,792] **0,0455**
Ja (%) Nein (%)	20 80	60 40			
Zu Tag 274					
n (%)	10 (100)	10 (100)	9 [1,386; 58,443] **0,0213**	81 [4,361; 1504,463] **0,0032**	0,8 [0,537; 1,063] < **0,0001**
Ja (%) Nein (%)	10 90	90 10			
Zu Tag 365					
n (%)	10 (100)	10 (100)	8,55 [1,309; 55,855] **0,025**	53,069 [3,516; 800,942] **0,0041**	0,755 [0,468; 1,042] < **0,0001**
Ja (%) Nein (%)	10 90	86 14			
Zu Tag 456					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,7987 [1,070; 7,321] **0,0359**	14,0341 [1,489; 132,241] **0,021**	0,554 [0,197; 0,911] **0,0024**
Ja (%) Nein (%)	31 69	86 14			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Für den Vergleich von Baseline zu Monat 9, 12 und Monat 15 war die Anzahl der Responder, die eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE erreichten, unter Nusinersen signifikant höher als unter BSC (Monat 9 (RR): p = 0,0213; Monat 12 (RR): p = 0,025; Monat 15 (RR): p = 0,0359).

Tabelle 4-92: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu HFMSE-Responder			
n (%)	4 (40)	9 (90)	7,54 [1,536; 36,990] **0,0128**
10. Perzentil (Wochen)	13,1	12,9	
25. Perzentil (Wochen)	64,3	13,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	66,1 [13,0; NA]	18,9 [12,9; 38,1]	
75. Perzentil (Wochen)	66,1	38,1	
90. Perzentil (Wochen)	66,1	49,3	

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

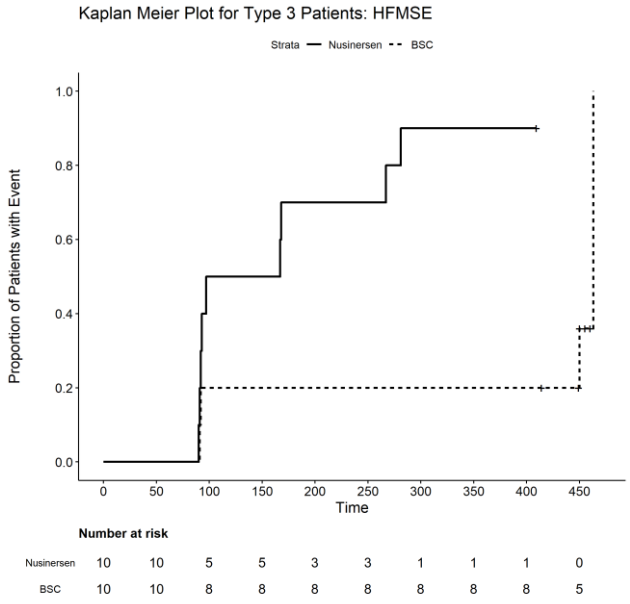


Abbildung 4-31: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder bei Typ 3 SMA“

Unter Nusinersen zeigte sich für Typ 3 SMA-Patienten eine deutlich höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden (Tabelle 4-92). Die Chance war unter Nusinersen-Behandlung statistisch signifikant höher (p = 0,0128).

Die CDF-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Tag 100 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Tabelle 4-92 und Abbildung 4-29). Unter Nusinersen zeigte sich eine um 87 % höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden. Der Behandlungsunterscheid war statistisch signifikant geringer (p = 0,0128).

Tabelle 4-93: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Baseline			
n	10	10	-
MW (SD)	21,1 (7,047)	27,8 (11,603)	
Zu Tag 92			
			LS MD
MW (SD)	1,6 (3,893)	3,0 (2,309)	0,57 [-2,405; 3,555] 0,7103
LS MW (SE)	2,01 (1,029)	2,59 (1,029)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,17; 4,19	0,41; 4,77	0,42 [-0,469; 1,307] 0,3554
Zu Tag 169			
			LS MD
MW (SD)	0,9 (3,348)	3,0 (2,108)	1,65 [-1,124; 4,419] 0,2611
LS MW (SE)	1,13 (0,957)	2,77 (0,957)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,90; 3,16	0,74; 4,80	0,72 [-0,192; 1,63] 0,1220

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline HFMSE			
Zu Tag 274			
MW (SD)	-1,2 (3,521)	5,3 (3,917)	**LS MD** 6,73 [3,417; 10,033] **0,0011**
LS MW (SE)	-1,31 (1,142)	5,41 (1,142)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,73; 1,11	2,99; 7,83	1,67 **[0,621; 2,721]** 0,0018
Zu Tag 365			
MW (SD)	-0,70 (4,322)	5,73 (3,601)	**LS MD** 6,09 [2,491; 9,698] **0,0044**
LS MW (SE)	-0,52 (1,244)	5,57 (1,244)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,16; 2,11	2,93; 8,21	1,55 **[0,52; 2,574]** 0,0031
Zu Tag 456			
MW (SD)	-1,51 (5,509)	6,96 (3,786)	**LS MD** 8,43 [4,397; 12,453] **0,0011**
LS MW (SE)	-1,46 (1,391)	6,97 (1,391)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,41; 1,49	4,02; 9,92	1,72 **[0,658; 2,775]** 0,0015

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline unterstützt die Daten der Responderanalyse bei Typ 3 SMA-Patienten. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorischen

Fähigkeiten von Baseline zu Tag 274, 365 und 456 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen (Tag 274: Hedges' g 95 %-KI [0,621; 2,721], Tag 356: Hedges' g 95 %-KI [0,52; 2,574], Tag 456: Hedges' g 95 %-KI [0,658; 2,775]).

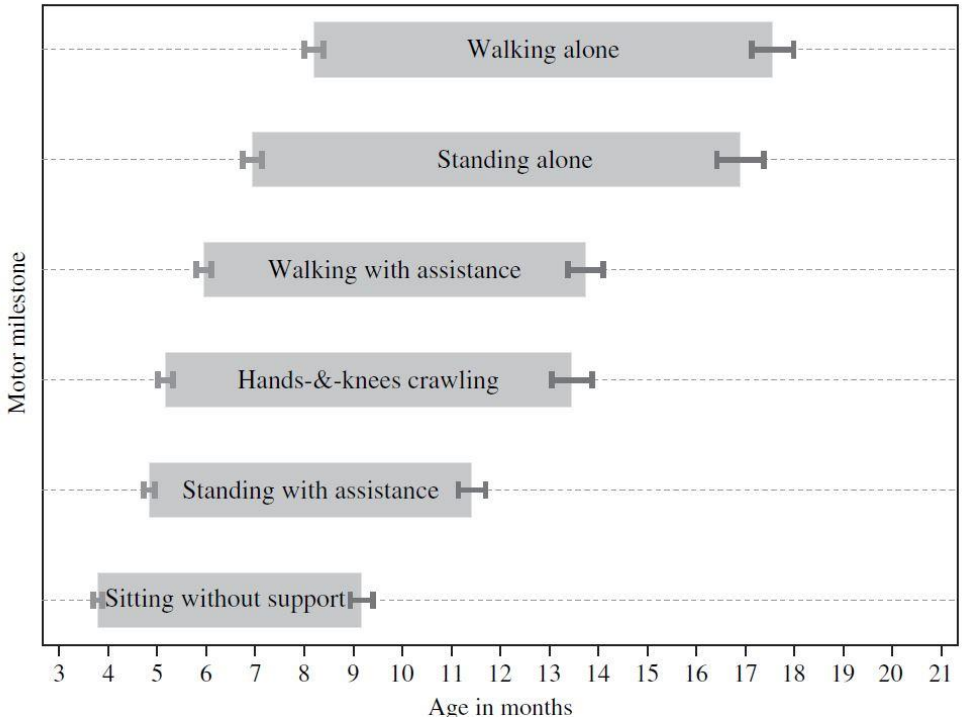
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Motorische Meilensteine gemäß WHO – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunktes „Motorische Meilensteine gemäß WHO“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden die motorischen Meilensteine „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ und „Freies Gehen“ in altersgerechten Zeitfenstern dargestellt. Zeitfenster der motorischen Entwicklung bei gesunden Kindern  Quelle: [15] Ergänzend hierzu lässt sich die nachfolgende Tabelle von Wijnhoven aus dem Jahre 2004 heranziehen, in der die Kriterien für die Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ sowie „Freies Gehen“ detaillierter festgelegt sind: Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine:

Motorische Meilensteine	Detaillierte Beschreibung*
Freies Sitzen	Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen.

Studie	Operationalisierung	
	Krabbeln auf Händen und Knien	Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander).
	Stehen mit Unterstützung	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem feststehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berührt nicht den feststehenden Gegenstand und die Beine tragen den Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit dieser Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang.
	Gehen mit Unterstützung	Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position. Das Kind macht Seitwärts- oder Vorwärtsschritte, während es sich an einem feststehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mit einer Hand oder beiden Händen festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte.
	Freies Stehen	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand. Freies Stehen für mindestens 10 Sekunden.
	Freies Gehen	Das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einem Gegenstand.
	* Gemäß den Leistungskriterien der MGRSG Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [16]	

Erhebungszeitraum: Es wurde die Anzahl der Patienten mit neuem Meilenstein zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12) und Tag 456 (Monat 15) erhoben.

Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:

- Anzahl Patienten mit neuem motorischem Meilenstein
- Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein
- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient
- Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können
- Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die frei stehen können
- Zeit bis freies Stehen erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können
- Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die frei gehen können
- Zeit bis freies Gehen erreicht wird

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Nicht erhoben
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, MGRSG = Multicentre Growth Reference Study Group (Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten), OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, WHO = World Health Organization	

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

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

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-96: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**42**	**84**
Messzeitpunkte WHO Meilensteine		
Baseline n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 92 n (%)	39 (93)	82 (98)
Tag 169 n (%)	40 (95)	80 (95)
Tag 274 n (%)	40 (95)	80 (95)
Tag 365 n (%)	39 (93)	76 (90)
Tag 456 n (%)	33 (79)	64 (76)

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, WHO = World Health Organization

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,5 [0,1315; 1,9009] 0,3090	0,4750 [0,1127; 2,0022] 0,3105	-0,0476 [-0,1474; 0,0522] 0,3496
Ja (%)	10	5			
Nein (%)	90	95			
Zu Tag 169					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,3750 [0,4657; 4,0602] 0,5643	1,4315 [0,427; 4,799] 0,5611	0,0357 [-0,0787; 0,1501] 0,5406
Ja (%)	10	13			
Nein (%)	90	87			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,8333 [0,5403; 6,2203] 0,3308	1,9589 [0,5158; 7,4399] 0,3234	0,0595 [-0,0466; 0,1657] 0,2718
Ja (%)	7	13			
Nein (%)	93	87			
Zu Tag 365					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,6250 [0,5643; 4,6794] 0,3683	1,7394 [0,5303; 5,7056] 0,3611	0,0595 [-0,0582; 0,1773] 0,3218
Ja (%)	10	15			
Nein (%)	90	85			
Zu Tag 456					
n (%)	42 (100)	84 (100)	3,2500 [0,7686; 13,7431] 0,1091	3,6620 [0,7864; 17,0526] 0,0982	0,1071 [0,0065; 0,2078] **0,0369**
Ja (%)	5	15			
Nein (%)	95	85			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, WHO = World Health Organization

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-98: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein			
n (%)	7 (17)	18 (21)	1,43 [0,593; 3,460] 0,4249
10. Perzentil (Wochen)	23,9	24,3	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

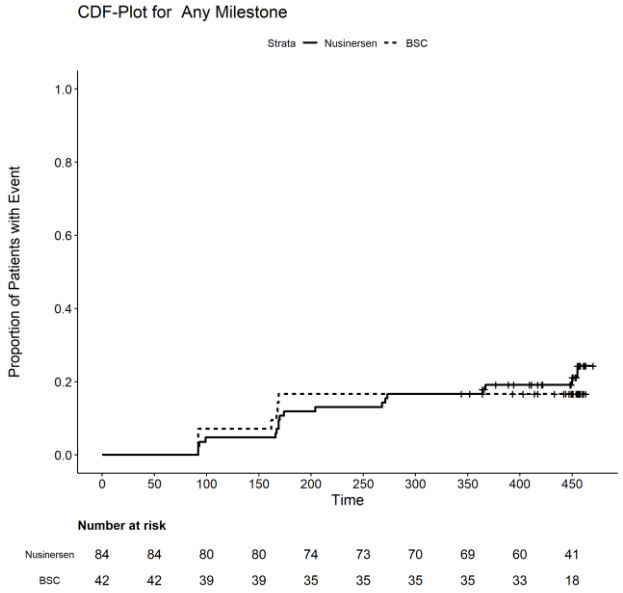


Abbildung 4-32: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein“

Die CDF-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen zusammen (Abbildung 4-32). Unter Nusinersen zeigte sich keine höhere Chance neue motorische Meilensteine zu erreichen (p = 0,4249) (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-99: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Baseline			
n	41	83	-
MW (SD)	1,51 (1,028)	1,42 (0,964)	
Zu Tag 92			
			LS MD
MW (SD)	0,03 (0,537)	0,04 (0,331)	0,03 [-0,126; 0,177] 0,7413
LS MW (SE)	0,02 (0,063)	0,04 (0,044)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,11; 0,14	-0,05; 0,13	0,03 [-0,355; 0,408] 0,8912
Zu Tag 169			
			LS MD
MW (SD)	0,10 (0,545)	0,15 (0,393)	0,06 [-0,105; 0,224] 0,4775
LS MW (SE)	0,09 (0,068)	0,15 (0,048)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,05; 0,22	0,05; 0,24	0,11 [-0,269; 0,49] 0,5681
Zu Tag 274			
			LS MD
MW (SD)	-0,05 (0,552)	0,16 (0,489)	0,22 [0,033; 0,412] **0,0231**
LS MW (SE)	-0,06 (0,079)	0,16 (0,055)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,22; 0,10	0,05; 0,27	0,41 [0,03; 0,797] 0,0345

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Zu Tag 365			
			LS MD
MW (SD)	-0,05 (0,510)	0,22 (0,556)	0,28 [0,086; 0,482] **0,0058**
LS MW (SE)	-0,06 (0,082)	0,22 (0,059)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,23; 0,10	0,10; 0,34	0,5 [0,113; 0,896] 0,0116
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	-0,18 (0,528)	0,23 (0,496)	0,4 [0,178; 0,619] **0,0006**
LS MW (SE)	-0,2 (0,092)	0,2 (0,065)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,38; -0,01	0,08; 0,33	0,81 **[0,379; 1,251]** 0,0002

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es bestand ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen nach 15-monatiger Nusinersen-Behandlung (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-100: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,5176 [0,0631; 36,477] 0,7971	1,5269 [0,0609; 38,2872] 0,7968	0,006 [0,0365; 0,0486] 0,7816
Ja (%) Nein (%)	0 100	1 99			
Zu Tag 169					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,5 [0,1609; 13,9869] 0,7219	1,5185 [0,1531; 15,0574] 0,7212	0,0119 [-0,0489; 0,0727] 0,7013
Ja (%) Nein (%)	2 98	4 96			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,5 [0,3016; 20,7207] 0,3958	2,5949 [0,2934; 22,9539] 0,3913	0,0357 [-0,0327; 0,1042] 0,3065
Ja (%) Nein (%)	2 98	6 94			
Zu Tag 365					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2 [0,2307; 17,3384] 0,5293	2,05 [0,2219; 18,9394] 0,5269	0,0238 [-0,041; 0,0886] 0,4715
Ja (%) Nein (%)	2 98	5 95			
Zu Tag 456					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2 [0,2307; 17,3384] 0,5293	2,05 [0,2219; 18,9394] 0,5269	0,0238 [-0,041; 0,0886] 0,4715
Ja (%) Nein (%)	2 98	5 95			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird			
n (%)	1 (2)	6 (7)	3,77 [0,450; 31,550] 0,2214
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

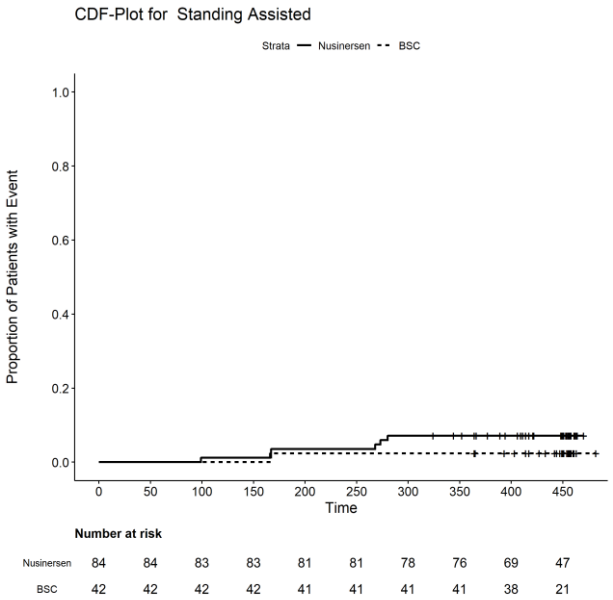


Abbildung 4-33: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird“

Die CDF-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen zusammen (Abbildung 4-33). Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,2214) (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-102: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die frei stehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,25 [0,0233; 2,6789] 0,252	0,241 [0,0212; 2,7369] 0,251	-0,0357 [-0,1042; 0,0327] 0,3065
Ja (%)	5	1			
Nein (%)	95	99			
Zu Tag 169					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1 [0,0933; 10,7157] 1	1 [0,0881; 11,3538] 1	0 [-0,0565; 0,0565] 1
Ja (%)	2	2			
Nein (%)	98	98			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1 [0,0933; 10,7157] 1	1 [0,0881; 11,3538] 1	0 [-0,0565; 0,0565] 1
Ja (%)	2	2			
Nein (%)	98	98			
Zu Tag 365					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,5 [0,0321; 7,7975] 0,6209	0,494 [0,0301; 8,0985] 0,6212	-0,0119 [-0,0635; 0,0397] 0,6512
Ja (%)	2	1			
Nein (%)	98	99			
Zu Tag 456					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,5 [0,0321; 7,7975] 0,6209	0,494 [0,0301; 8,0985] 0,6212	-0,0119 [-0,0635; 0,0397] 0,6512
Ja (%)	2	1			
Nein (%)	98	99			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-102).

Tabelle 4-103: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis freies Stehen erreicht wird			
n (%)	2 (5)	2 (2)	0,48 [0,066; 3,479] 0,4681
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-102, Tabelle 4-103 und Abbildung 4-34).

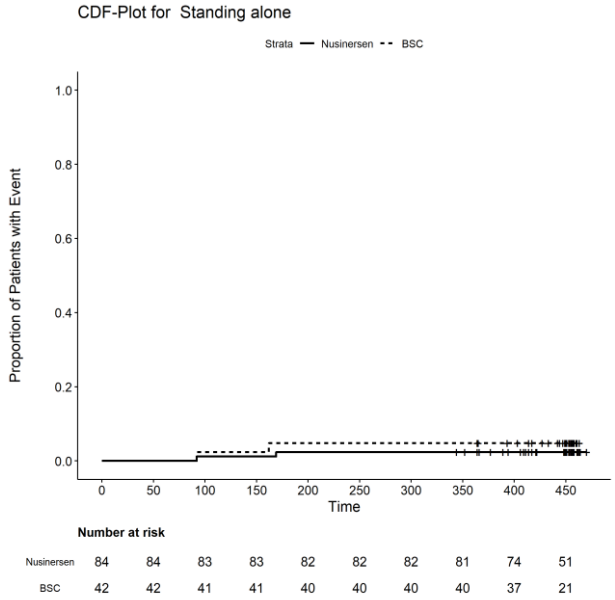


Abbildung 4-34: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird“

Tabelle 4-104: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,25 [0,0233; 2,6789] 0,252	0,241 [0,0212; 2,7369] 0,251	-0,0357 [-0,1042; 0,0327] 0,3065
Ja (%)	5	1			
Nein (%)	95	99			
Zu Tag 169					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,25 [0,0233; 2,6789] 0,2520	0,241 [0,0212; 2,7369] 0,2510	-0,0357 [-0,1042; 0,0327] 0,3065
Ja (%)	5	1			
Nein (%)	95	99			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,1686 [0,007; 4,053] 0,2725	0,1637 [0,0065; 4,1059] 0,271	-0,029 [-0,0862; 0,0282] 0,3204
Ja (%)	2	0			
Nein (%)	98	100			
Zu Tag 365					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1 [0,0933; 10,7157] 1	1 [0,0881; 11,3538] 1	0 [-0,0565; 0,0565] 1
Ja (%)	2	2			
Nein (%)	98	98			
Zu Tag 456					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,5176 [0,0631; 36,477] 0,7971	1,5269 [0,0609; 38,2872] 0,7968	0,006 [-0,0365; 0,0486] 0,7816
Ja (%)	0	1			
Nein (%)	100	99			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-105: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird			
n (%)	3 (7)	2 (2)	0,37 [0,061; 2,248] 0,2803
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

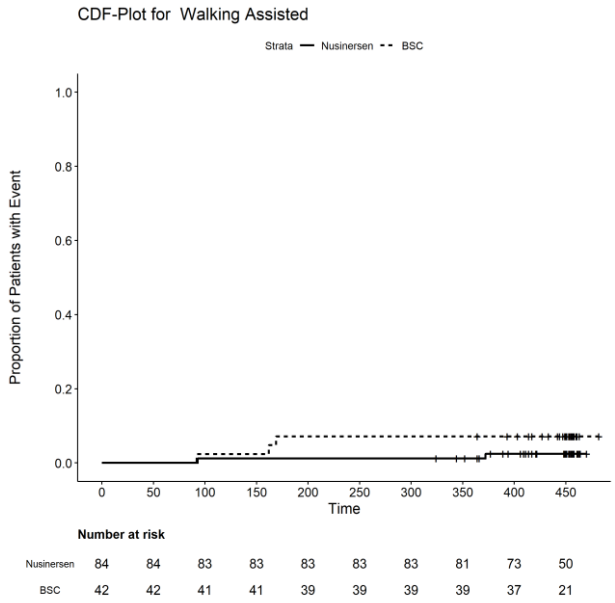


Abbildung 4-35: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,2803) (Tabelle 4-105 und Abbildung 4-35).

Tabelle 4-106: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die frei gehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,1686 [0,007; 4,053] 0,2725	0,1637 [0,0065; 4,1059] 0,271	-0,029 [-0,0862; 0,0282] 0,3204
Ja (%)	2	0			
Nein (%)	98	100			
Zu Tag 169					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,1012 [0,005; 2,0611] 0,1363	0,0959 [0,0045; 2,0432] 0,133	-0,0523 [-0,1241; 0,0196] 0,1538
Ja (%)	5	0			
Nein (%)	95	100			
Zu Tag 274					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,1012 [0,005; 2,0611] 0,1363	0,0959 [0,0045; 2,0432] 0,133	-0,0523 [-0,1241; 0,0196] 0,1538
Ja (%)	5	0			
Nein (%)	95	100			
Zu Tag 365					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,5 [0,073; 3,4264] 0,4803	0,4878 [0,0663; 3,5903] 0,4809	-0,0238 [-0,096; 0,0484] 0,518
Ja (%)	5	2			
Nein (%)	95	98			
Zu Tag 456					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,5176 [0,0631; 36,477] 0,7971	1,5269 [0,0609; 38,2872] 0,7968	0,006 [-0,0365; 0,0486] 0,7816
Ja (%)	0	1			
Nein (%)	100	99			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-107: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	3 (7)	2 (2)	0,36 [0,059; 2,185] 0,2670
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

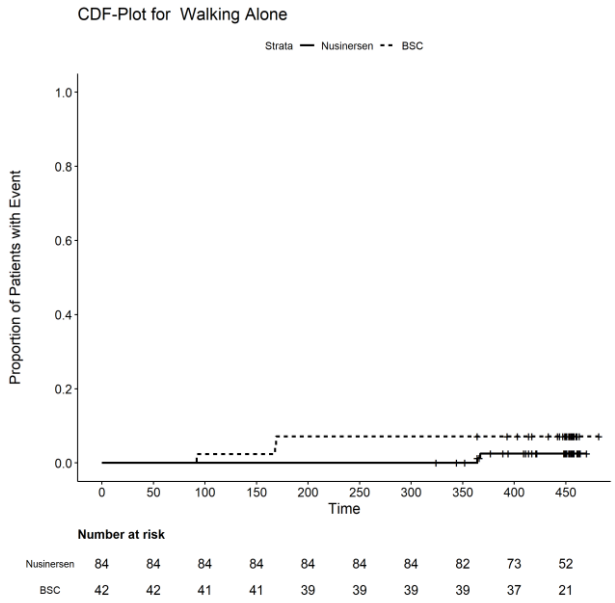


Abbildung 4-36: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird“

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,267) (Tabelle 4-107 und Abbildung 4-36).

4.3.1.3.1.3.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-108: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**32**	**74**
Rücklaufquote WHO Meilensteine		
Baseline n (%)	31 (97)	73 (99)
Tag 92 n (%)	29(91)	73 (99)
Tag 169 n (%)	30 (94)	71 (96)
Tag 274 n (%)	30 (94)	71 (96)
Tag 365 n (%)	29 (91)	67 (91)
Tag 456 n (%)	25 (78)	57 (79)
BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization		

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-109: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,58 [0,137; 2,430] 0,4531	0,55 [0,116; 2,624] 0,4554	-0,04 [-0,153; 0,074] 0,4926
Ja (%)	9	5			
Nein (%)	91	95			
Zu Tag 169					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,97 [0,323; 2,930] 0,9611	0,97 [0,275; 3,411] 0,9612	-0,00 [-0,140; 0,133] 0,9614
Ja (%)	13	12			
Nein (%)	87	88			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,30 [0,376; 4,479] 0,6806	1,34 [0,337; 5,310] 0,6784	0,03 [-0,098; 0,153] 0,6633
Ja (%)	9	12			
Nein (%)	91	88			
Zu Tag 365					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,08 [0,366; 3,193] 0,8878	1,09 [0,316; 3,786] 0,8875	0,01 [-0,128; 0,149] 0,8860
Ja (%)	13	14			
Nein (%)	87	86			
Zu Tag 456					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,16 [0,502; 9,314] 0,3007	2,34 [0,483; 11,366] 0,2904	0,07 [-0,042; 0,187] 0,2136
Ja (%)	6	14			
Nein (%)	94	86			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-109).

Tabelle 4-110: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein			
n (%)	6 (19)	13 (18)	1,11 [0,415; 2,967] 0,8368
10. Perzentil (Wochen)	23,9	24,9	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

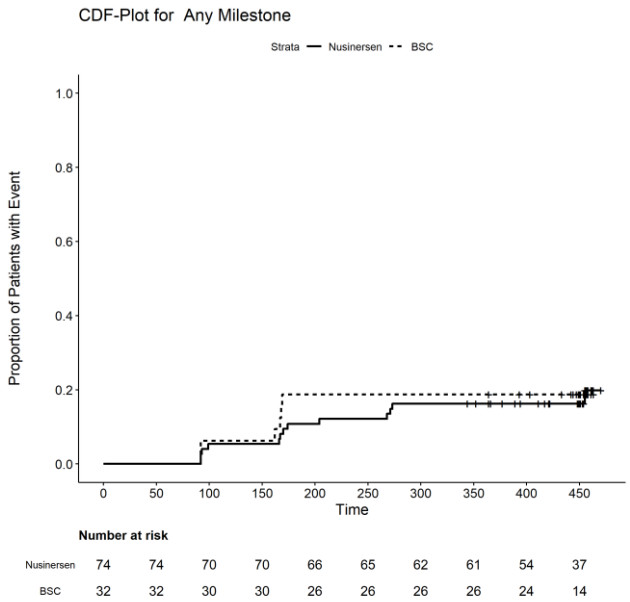


Abbildung 4-37: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,8368) (Tabelle 4-110 und Abbildung 4-37).

Tabelle 4-111: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Baseline			
n	31	73	-
MW (SD)	1,42 (0,848)	1,25 (0,619)	
Zu Tag 92			
MW (SD)	0,00 (0,598)	0,04 (0,354)	**LS MD** 0,06 [-0,121; 0,248] 0,5012
LS MW (SE)	-0,02 (0,078)	0,05 (0,051)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,17; 0,14	-0,05; 0,15	0,09 [-0,337; 0,526] 0,6669
Zu Tag 169			
MW (SD)	0,13 (0,629)	0,14 (0,389)	**LS MD** 0,05 [-0,135; 0,244] 0,5723
LS MW (SE)	0,10 (0,081)	0,15 (0,052)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,06; 0,26	0,05; 0,25	0,02 [-0,411; 0,443] 0,9422
Zu Tag 274			
MW (SD)	-0,03 (0,615)	0,15 (0,497)	**LS MD** 0,21 [-0,015; 0,435] 0,0709
LS MW (SE)	-0,05 (0,096)	0,16 (0,062)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,24; 0,14	0,04; 0,28	0,35 [-0,08; 0,779] 0,1107

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Zu Tag 365			
MW (SD)	-0,03 (0,566)	0,21 (0,565)	**LS MD** 0,26 [0,027; 0,497] **0,0309**
LS MW (SE)	-0,06 (0,099)	0,21 (0,065)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,25; 0,14	0,08; 0,34	0,43 [-0,013; 0,867] 0,0571
Zu Tag 456			
MW (SD)	-0,16 (0,554)	0,21 (0,491)	**LS MD** 0,35 [0,101; 0,605] **0,0074**
LS MW (SE)	-0,18 (0,107)	0,18 (0,070)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,39; 0,04	0,04; 0,32	0,72 **[0,236; 1,203]** 0,0036

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Bei Typ 2 SMA-Patienten bestand ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf das Erreichen neuer motorischer Meilensteine nach 456-tägiger Behandlung mit Nusinersen (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,32 [0,055; 31,562] 0,8639	1,33 [0,053; 33,438] 0,8637	0,00 [-0,048; 0,057] 0,8560
Ja (%)	0	1			
Nein (%)	100	99			
Zu Tag 169					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,30 [0,140; 12,003] 0,8186	1,31 [0,131; 13,093] 0,8182	0,01 [-0,066; 0,085] 0,8086
Ja (%)	3	4			
Nein (%)	97	96			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,16 [0,263; 17,774] 0,4731	2,25 [0,252; 20,041] 0,4686	0,04 [-0,047; 0,119] 0,3917
Ja (%)	3	7			
Nein (%)	97	93			
Zu Tag 365					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,73 [0,201; 14,875] 0,6177	1,77 [0,190; 16,503] 0,6156	0,02 [-0,056; 0,102] 0,5730
Ja (%)	3	5			
Nein (%)	97	95			
Zu Tag 456					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,73 [0,201; 14,875] 0,6177	1,77 [0,190; 16,503] 0,6156	0,02 [-0,057; 0,102] 0,5730
Ja (%)	3	5			
Nein (%)	97	95			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-112).

Tabelle 4-113: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird			
n (%)	1 (3)	6 (8)	3,52 [0,419; 29,590] 0,2467
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

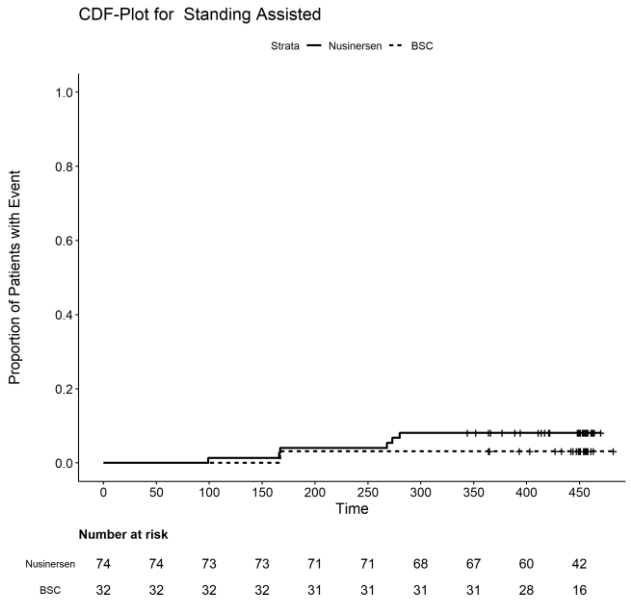


Abbildung 4-38: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,2467) (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-38).

Tabelle 4-114: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die frei stehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,22 [0,020; 2,300] 0,2043	0,21 [0,018; 2,352] 0,2033	-0,05 [-0,137; 0,039] 0,2747
Ja (%)	6	1			
Nein (%)	94	99			
Zu Tag 169					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,028; 6,701] 0,5488	0,42 [0,026; 7,008] 0,5493	-0,02 [-0,084; 0,048] 0,5971
Ja (%)	3	1			
Nein (%)	97	99			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,028; 6,701] 0,5488	0,42 [0,026; 7,008] 0,5493	-0,02 [-0,084; 0,048] 0,5971
Ja (%)	3	1			
Nein (%)	97	99			
Zu Tag 365					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,028; 6,701] 0,5488	0,42 [0,026; 7,008] 0,5493	-0,02 [-0,084; 0,048] 0,5971
Ja (%)	3	1			
Nein (%)	97	99			
Zu Tag 456					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,028; 6,701] 0,5488	0,42 [0,026; 7,008] 0,5493	-0,02 [-0,084; 0,048] 0,5971
Ja (%)	3	1			
Nein (%)	97	99			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-114).

Tabelle 4-115: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis freies Stehen erreicht wird			
n (%)	2 (6)	1 (1)	0,24 [0,021; 2,710] 0,2471
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

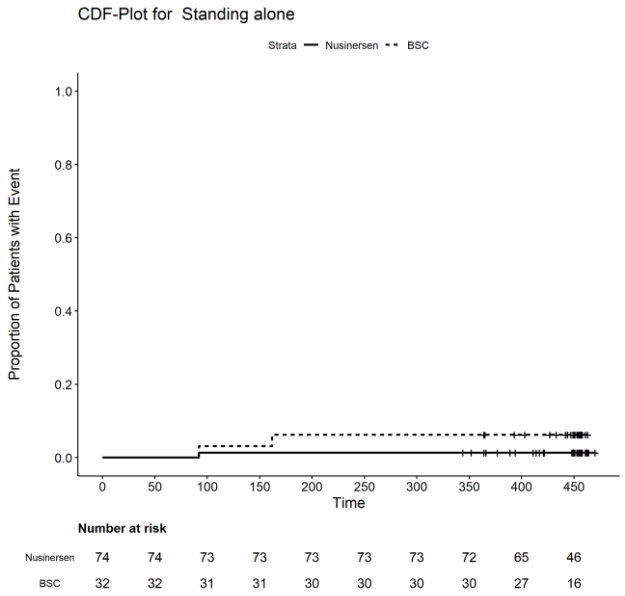


Abbildung 4-39: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,2471) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-39).

Tabelle 4-116: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,22 [0,020; 2,300] 0,2043	0,21 [0,018; 2,352] 0,2033	-0,05 [-0,137; 0,039] 0,2747
Ja (%)	6	1			
Nein (%)	94	99			
Zu Tag 169					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,22 [0,020; 2,300] 0,2043	0,21 [0,018; 2,352] 0,2033	-0,05 [-0,137; 0,039] 0,2747
Ja (%)	6	1			
Nein (%)	94	99			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,15 [0,006; 3,507] 0,2359	0,14 [0,006; 3,554] 0,2341	-0,04 [-0,112; 0,035] 0,3004
Ja (%)	3	0			
Nein (%)	97	100			
Zu Tag 365					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,081; 9,200] 0,9042	0,86 [0,075; 9,851] 0,9043	0,00 [-0,075; 0,067] 0,9068
Ja (%)	3	3			
Nein (%)	97	97			
Zu Tag 456					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,32 [0,055; 31,562] 0,8639	1,33 [0,053; 33,438] 0,8637	0,00 [-0,048; 0,057] 0,8560
Ja (%)	0	1			
Nein (%)	100	99			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird			
n (%)	3 (9)	2 (3)	0,33 [0,054; 2,033] 0,2331
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

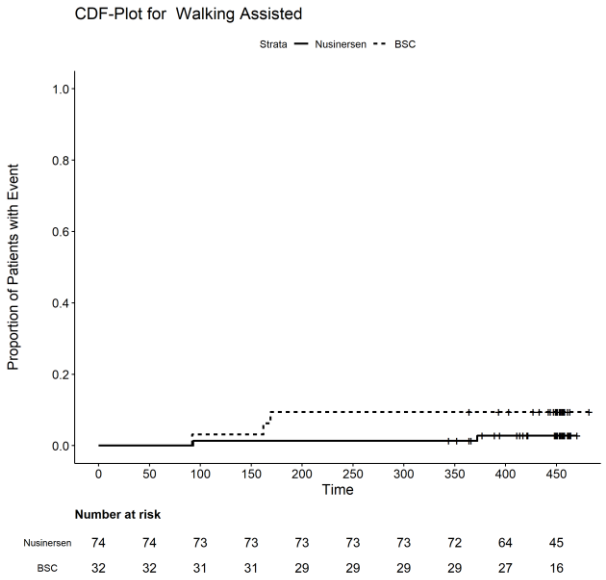


Abbildung 4-40: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird“

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,2331) (Tabelle 4-117 und Abbildung 4-40).

Tabelle 4-118: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die frei gehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,44 [0,009; 21,704] 0,6798	0,44 [0,009; 22,465] 0,6800	-0,01 [-0,054; 0,037] 0,7151
Ja (%)	0	0			
Nein (%)	100	100			
Zu Tag 169					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,09 [0,004; 1,783] 0,1134	0,08 [0,004; 1,756] 0,1096	-0,07 [-0,161; 0,023] 0,1417
Ja (%)	6	0			
Nein (%)	94	100			
Zu Tag 274					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,15 [0,006; 3,507] 0,2359	0,14 [0,006; 3,554] 0,2341	-0,04 [-0,112; 0,035] 0,3004
Ja (%)	3	0			
Nein (%)	97	100			
Zu Tag 365					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,15 [0,006; 3,507] 0,2359	0,14 [0,006; 3,554] 0,2341	-0,04 [-0,112; 0,035] 0,3004
Ja (%)	3	0			
Nein (%)	97	100			
Zu Tag 456					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,44 [0,009; 21,704] 0,6798	0,44 [0,009; 22,465] 0,6800	-0,01 [-0,054; 0,037] 0,7151
Ja (%)	0	0			
Nein (%)	100	100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-118).

Tabelle 4-119: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis freies Gehen erreicht wird			
n (%)	2 (6)	0 (0)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

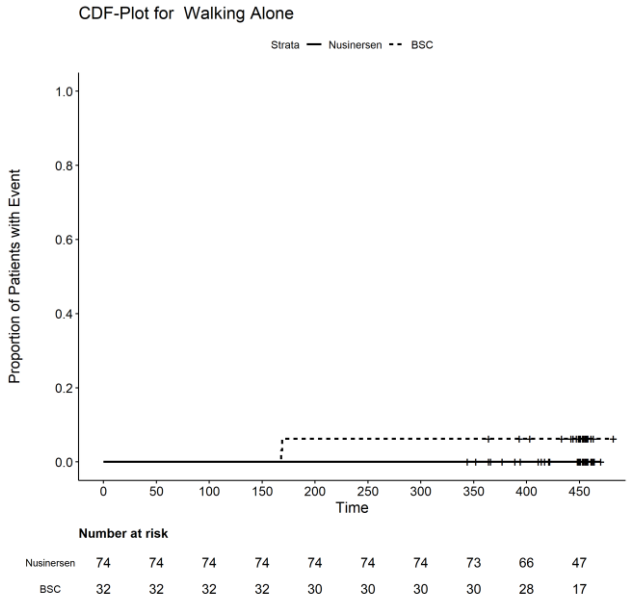


Abbildung 4-41: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 2 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,9992) (Tabelle 4-119 und Abbildung 4-41)

4.3.1.3.1.3.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Keiner der Typ 3 SMA-Patienten erreicht während der Studie die motorischen Meilensteine „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“, die entsprechenden Endpunkte werden nicht dargestellt. Per Definition waren konnten alle Typ 3 SMA zu Studienbeginn jemals frei stehen.

Tabelle 4-120: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte WHO Meilensteine bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**10**	**10**
Messzeitpunkte WHO Meilensteine		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 92 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	10 (100)	9 (90)
Tag 274 n (%)	10 (100)	9 (90)
Tag 365 n (%)	10 (100)	9 (90)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, WHO = World Health Organization, SMA = Spinale Muskelatrophie		

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-121: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO					
Zu Tag 92					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,3333 [0,0152; 7,3225] 0,4858	0,3016 [0,0109; 8,3316] 0,4790	-0,0909 [-0,3281; 0,1463] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Zu Tag 169					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,0000 [0,2699; 92,6216] 0,2799	6,1765 [0,2599; 146,7771] 0,2600	0,1818 [-0,0947; 0,4584] 0,1976
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Zu Tag 274					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,0000 [0,2699; 92,6216] 0,2799	6,1765 [0,2599; 146,7771] 0,2600	0,1818 [-0,0947; 0,4584] 0,1976
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Zu Tag 365					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,0000 [0,4078; 120,1573] 0,1797	9,8000 [0,438; 219,247] 0,1500	0,2727 [-0,0288; 0,5742] 0,0763
Ja (%)	0	30			
Nein (%)	100	70			
Zu Tag 456					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,0000 [0,4078; 120,1573] 0,1797	9,8000 [0,438; 219,247] 0,1500	0,2727 [-0,0288; 0,5742] 0,0763
Ja (%)	0	30			
Nein (%)	100	70			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-121).

Tabelle 4-122: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein			
n (%)	1 (10)	5 (50)	5,13 [0,589; 44,630] 0,1387
10. Perzentil (Wochen)	NA	24,1	
25. Perzentil (Wochen)	NA	52	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [13,1; NA]	64,3 [24,1; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

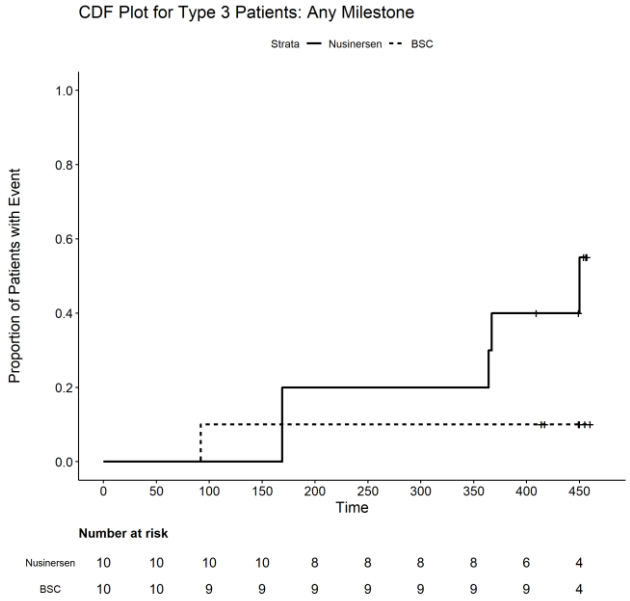


Abbildung 4-42: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 3 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,1387) (Tabelle 4-122 und Abbildung 4-42).

Tabelle 4-123: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	-
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Baseline			
n	10	10	-
MW (SD)	1,8 (1,476)	2,7 (1,829)	
Zu Tag 92			
MW (SD)	0,1 (0,316)	0,0 (0,000)	**LS MD** -0,17 [-0,35; 0,019] 0,0975
LS MW (SE)	0,13 (0,065)	-0,03 (0,065)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	-0,01; 0,27	-0,17; 0,11	
Zu Tag 169			
MW (SD)	0,00 (0,000)	0,22 (0,441)	**LS MD** 0,22 [-0,065; 0,499] 0,1506
LS MW (SE)	-0,01 (0,1)	0,21 (0,1)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	-0,22; 0,20	0,00; 0,42	
Zu Tag 274			
MW (SD)	-0,10 (0,316)	0,22 (0,441)	**LS MD** 0,31 [-0,054; 0,665] 0,1149
LS MW (SE)	-0,1 (0,127)	0,2 (0,127)	**Hedges' g** 0,81 [-0,136; 1,756] 0,0933
95 %-KI	-0,37; 0,17	-0,07; 0,47	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	**-**
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient			
Zu Tag 365			
MW (SD)	-0,10 (0,316)	0,33 (0,500)	**LS MD** 0,35 [-0,016; 0,714] 0,0802
LS MW (SE)	-0,06 (0,126)	0,29 (0,133)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,33; 0,21	0,01; 0,57	1 [0,033; 1,971] 0,0427
Zu Tag 456			
MW (SD)	-0,25 (0,463)	0,43 (0,535)	**LS MD** 0,67 [0,16; 1,186] **0,0259**
LS MW (SE)	-0,25 (0,179)	0,43 (0,191)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,64; 0,15	0,01; 0,85	1,28 [0,137; 2,431] 0,0282

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl Patienten in der Analyse, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Bei Typ 3 SMA-Patienten bestand kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied in Bezug auf das Erreichen neuer motorischer Meilensteine (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-124: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei stehen können bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die freies stehen erreicht haben					
Zu Tag 92					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1 [0,0217; 46,0534] 1	1 [0,0181; 55,2669] 1	0 [-0,1741; 0,1741] 1
Ja (%) Nein (%)	0 100	0 100			
Zu Tag 169					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3 [0,1366; 65,9029] 0,4858	3,3158 [0,12; 91,6014] 0,479	0,0909 [-0,1463; 0,3281] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Zu Tag 274					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3 [0,1366; 65,9029] 0,4858	3,3158 [0,12; 91,6014] 0,479	0,0909 [-0,1463; 0,3281] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Zu Tag 365					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1 [0,0217; 46,0534] 1	1 [0,0181; 55,2669] 1	0 [-0,1741; 0,1741] 1
Ja (%) Nein (%)	0 100	0 100			
Zu Tag 456					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1 [0,0217; 46,0534] 1	1 [0,0181; 55,2669] 1	0 [-0,1741; 0,1741] 1
Ja (%) Nein (%)	0 100	0 100			

Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-125: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis freies Stehen erreicht wird			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0; Inf] 0,9959
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [24,1; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Patienten, die bereits zu Baseline ein Ereignis aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

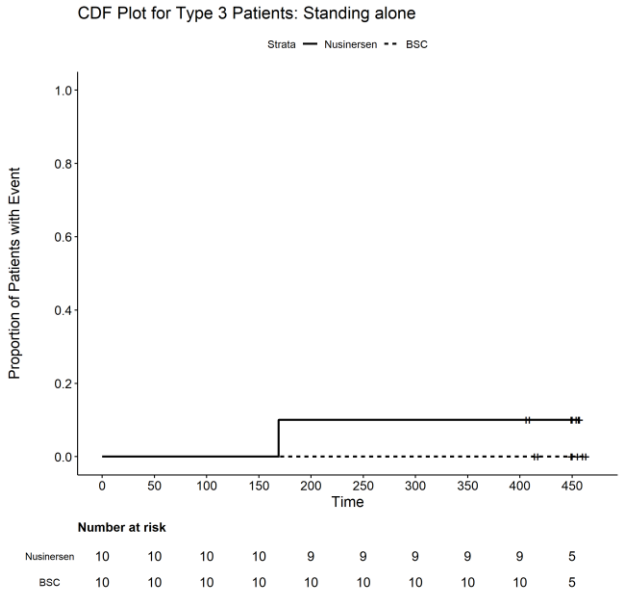


Abbildung 4-43: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Stehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,997) (Tabelle 4-125 und Abbildung 4-43).

Tabelle 4-126: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten, die frei gehen können bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten, die frei gehen können					
Zu Tag 92					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,3333 [0,0152; 7,3225) 0,4858	0,3016 [0,0109; 8,3316] 0,479	-0,0909 [-0,3281; 0,1463] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Zu Tag 169					
n (%)	10 (100)	10 (100)	NA	NA	NA
Ja (%) Nein (%)	0 100	0 100			
Zu Tag 274					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,3333 [0,0152; 7,3225] 0,4858	0,3016 [0,0109; 8,3316] 0,479	-0,0909 [-0,3281; 0,1463] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Zu Tag 365					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2 [0,214; 18,6874] 0,5432	2,25 [0,1701; 29,7673] 0,5383	0,1 [-0,2099; 0,4099] 0,5271
Ja (%) Nein (%)	10 90	20 80			
Zu Tag 456					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3 [0,1366; 65,9029] 0,4858	3,3158 [0,12; 91,6014] 0,479	0,0909 [-0,1463; 0,3281] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-126).

Tabelle 4-127: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	1 (10)	2 (20)	1,71 [0,153; 19,000] 0,6644
10. Perzentil (Wochen)	NA	52	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [13,1; NA]	NA [52,0; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

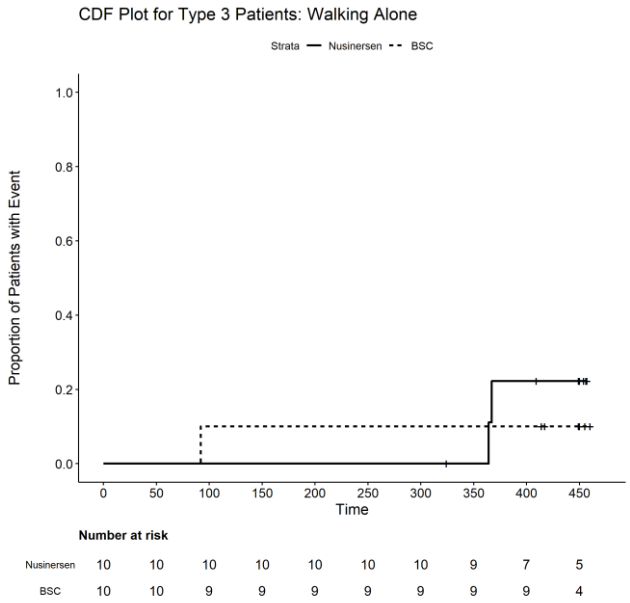


Abbildung 4-44: CHERISH – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt „Zeit bis freies Gehen erreicht wird bei Typ 3 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,6644) (Tabelle 4-127 und Abbildung 4-44).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 RULM – RCT

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunktes „RULM“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Der RULM-Test dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [63]. Domänen: Die 20 Items umfassen (A) Erste Aktivität „Hebe deine Hände und Arme so hoch wie möglich“; bei weniger beweglichen Patienten „Kannst du deine Hände zu deinem Mund führen?“, (B) Hände vom Schoss zum Tisch bewegen, (C) Eine Linie nachzeichnen, (D) Spielsteine aufheben, (E) Den Spielstein in einen Becher auf dem Tisch oder auf Schulterhöhe legen, (F) Zur Seite greifen und den Spielstein berühren, (G) Drücken einer Drucktastenleuchte, (H) Papier reißen, (I) Öffnen einer Frischhaltedose, (J) Becher mit Gewicht von 200 g zum Mund heben, (K) Horizontales Bewegen eines Gewichts von 200 g auf dem Tisch, (L) Horizontales Bewegen von 500 g auf dem Tisch, (M) Diagonales Bewegen eines Gewichts auf dem Tisch, (N) Bewegen eines Gewichts von 500 g vom Schoß zum Tisch, (O) Beide Arme über den Kopf heben – Schulterabduktion, (P) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (Q) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (R) Hand mit ausgestrecktem Arm über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (S) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (T) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion Scoring: Jedes der neun Items wird auf einer 3-Punkte-Skala unter Verwendung von 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = modifiziert, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person, und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Punkte der einzelnen Items (Gesamtscore von 0 – 37, da ein Item nur mit Ja oder Nein beantwortet wird). Aussagekraft: Ein höherer Score entspricht einer größeren Funktionalität. Erhebungszeitraum: Es wurde die Veränderung des RULM-Scores zu Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12) und Tag 456 (Monat 15) erhoben. Folgende Variable wurde ausgewertet: • Veränderung des RULM-Scores zu Baseline Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges’ g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

232SM202 EMBRACE	Endpunkt nicht erhoben
ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, LS = least squares, MW = Mittelwert, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie	

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „RULM“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.4.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-130: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte RULM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**42**	**84**
Messzeitpunkte RULM		
Baseline n (%)	42 (100)	83 (99)
Tag 92 n (%)	42 (100)	83 (99)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 274 n (%)	42 (100)	83 (99)
Tag 365 n (%)	41 (98)	76 (90)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RULM = Revised Upper Limb Module

Es wurden an allen Messzeitpunkten von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben. (Tabelle 4-130).

Tabelle 4-131: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Baseline:			
n	42	83	-
MW (SD)	18,40 (5,734)	19,43 (6,185)	
Zu Tag 92			
MW (SD)	0,83 (2,537)	1,25 (3,135)	**LS MD** 0,75 [-0,224;1,722] 0,1341
LS MW (SE)	0,61 (0,403)	1,36 (0,286)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,18; 1,41	0,80; 1,93	0,14 [-0,23; 0,513] 0,4556
Zu Tag 169			
MW (SD)	0,81 (2,708)	2,25 (3,084)	**LS MD** 1,85 [0,919; 2,772] **0,0002**
LS MW (SE)	0,54 (0,384)	2,39 (0,272)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,22; 1,30	1,85; 2,93	0,48 [0,107; 0,859] 0,0118
Zu Tag 274			
MW (SD)	1,14 (3,097)	3,04 (3,607)	**LS MD** 2,44 [1,395; 3,481] < **0,0001**
LS MW (SE)	0,78 (0,432)	3,22 (0,307)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,07; 1,64	2,61; 3,83	0,55 [0,169; 0,924] 0,0046

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Tag 365			
			LS MD
MW (SD)	1,12 (3,158)	3,36 (4,102)	2,94 [1,86; 4,012] **< 0,0001**
LS MW (SE)	0,66 (0,446)	3,59 (0,316)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,23; 1,54	2,97; 4,22	0,58 **[0,205; 0,961]** 0,0025
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	1,03 (3,492)	3,95 (4,661)	3,68 [2,393; 4,976] **< 0,0001**
LS MW (SE)	0,52 (0,535)	4,21 (0,380)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,54; 1,58	3,45; 4,96	0,67 **[0,294; 1,055]** < 0,0001

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RULM = Revised Upper Limb Module

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Armfunktion gemessen anhand des RULM von Baseline zu Tag 365 bzw. 456 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen, das KI für das Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2 (Tag 365: Hedges' g 95 %-KI [0,205; 0,961]; Tag 456: Hedges' g 95 %-KI [0,294; 1,055]).

4.3.1.3.1.4.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-132: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte für RULM-Score bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**32**	**74**
Rücklaufquote RULM		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 92 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 169 n (%)	31 (97)	73 (99)
Tag 274 n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 365 n (%)	31 (97)	67 (91)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (78)

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-134).

Tabelle 4-133: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Baseline:			
n	32	73	-
MW (SD)	17,91 (5,811)	19,19 (6,107)	
Zu Tag 92			
MW (SD)	1,03 (2,482)	1,12 (3,162)	**LS MD** 0,5 [-0,635; 1,627] 0,3921
LS MW (SE)	0,75 (0,479)	1,25 (0,315)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,20; 1,70	0,62; 1,87	0,03 [-0,385; 0,446] 0,8848
Zu Tag 169			
MW (SD)	1,28 (2,440)	2,14 (3,207)	**LS MD** 1,38 [0,31; 2,441] **0,0133**
LS MW (SE)	0,92 (0,451)	2,30 (0,297)	**Hedges' g**
95 %-KI	0,03; 1,81	1,71; 2,88	0,28 [-0,135; 0,7] 0,1847
Zu Tag 274:			
MW (SD)	1,84 (2,784)	2,82 (3,728)	**LS MD** 1,71 [0,513; 2,906] **0,0061**
LS MW (SE)	1,34 (0,506)	3,04 (0,333)	**Hedges' g**
95 %-KI	0,33; 2,34	2,38; 3,71	0,28 [-0,138; 0,697] 0,1889

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Tag 365			
			LS MD
MW (SD)	1,60 (2,996)	3,21 (4,218)	2,59 [1,342; 3,841] **< 0,0001**
LS MW (SE)	0,92 (0,529)	3,51 (0,348)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,13; 1,97	2,82; 4,20	0,41 [-0,007; 0,831] 0,0542
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	1,51 (3,342)	3,70 (4,725)	3,24 [1,76; 4,727] **< 0,0001**
LS MW (SE)	0,78 (0,628)	4,02 (0,413)	**Hedges' g**
95 %-KI	-0,47; 2,02	3,20; 4,84	0,5 [0,078; 0,921] 0,0201

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Veränderung des RULM von Baseline bei Typ 2 SMA-Patienten war signifikant ab Tag 169 verbessert zugunsten von Nusinersen, das KI für das Hedges' g lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2.

4.3.1.3.1.4.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-134: CHERISH – Ergebnisse zu „Messzeitpunkte für RULM-Score bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**10**	**10**
Messzeitpunkte RULM		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 92 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 274 n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 365 n (%)	10 (100)	9 (90)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie		

An allen Messzeitpunkten wurden von mindestens 70 % der Patienten Daten erhoben (Tabelle 4-134).

Tabelle 4-135: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC** **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Baseline:			
n	10	10	-
MW (SD)	20,0 (5,457)	21,2 (6,795)	
Zu Tag 92			
			LS MD
MW (SD)	0,2 (2,741)	2,2 (2,898)	2,39 [0,463; 4,316] **0,0272**
LS MW (SE)	0,01 (0,683)	2,39 (0,683)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,44; 1,45	0,95; 3,84	0,68 [-0,228; 1,587] 0,1424
Zu Tag 169			
			LS MD
MW (SD)	-0,7 (3,093)	3,1 (1,853)	3,72 [1,871; 5,576] **0,0012**
LS MW (SE)	-0,66 (0,657)	3,06 (0,657)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,05; 0,73	1,67; 4,45	1,43 **[0,422; 2,433]** 0,0054
Zu Tag 274:			
			LS MD
MW (SD)	-1,1 (3,107)	4,6 (2,066)	5,74 [4,042; 7,435] < **0,0001**
LS MW (SE)	-1,12 (0,602)	4,62 (0,602)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,39; 0,16	3,34; 5,89	2,07 **[0,938; 3,201]** 0,0003

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline RULM			
Zu Tag 365			
			LS MD
MW (SD)	-0,40 (3,340)	4,43 (3,089)	4,92 [2,87; 6,964] **0,0002**
LS MW (SE)	-0,45 (0,726)	4,47 (0,726)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,98; 1,09	2,93; 6,01	1,44 **[0,43; 2,445]** 0,0052
Zu Tag 456			
			LS MD
MW (SD)	-0,51 (3,691)	5,79 (3,887)	6,68 [4,155; 9,198] **0,0001**
LS MW (SE)	-0,71 (0,894)	5,97 (0,894)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,60; 1,19	4,07; 7,87	1,59 **[0,556; 2,626]** 0,0026

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die Veränderung des RULM von Baseline zu Tag 169, 274, 365 bzw. 456 war klinisch relevant verbessert zugunsten von Nusinersen, das KI für das Hedges' g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 (Tag 169: Hedges' g 95 %-KI [0,422; 2,433]; Tag 274: Hedges' g 95 %-KI [0,938; 3,201]; Tag 365: Hedges' g 95 %-KI [0,43; 2,445]; Tag 456: Hedges' g 95 %-KI [0,556; 2,626]).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 PedsQL – RCT

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunktes „PedsQL“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die PedsQL Version 4.0 und das Neuromuscular Module 3.0 verwendet [76]. Der PedsQL wurde unter anderem für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren – insbesondere SMA – entwickelt [19]. Der PedsQL 4.0 und 3.0 liegt in mehreren Versionen vor. In der Studie wurde ein Fragebogen für Kleinkinder (2 – 4 Jahre, ausschließlich Elternfragebogen PedsQL 3.0), jüngere Kinder (5 – 7 Jahre), ältere Kinder (8 – 12 Jahren) und Jugendliche (13 – 18 Jahre) verwendet. Für alle Altersklassen mit Ausnahme der Altersgruppe von 2 – 4 Jahren stehen sowohl Fragebögen für das Kind als auch für die Eltern zur Verfügung. Domänen PedsQL 4.0: Der PedsQL 4.0 bewertet die letzten vier Wochen und umfasst 23 Items in den folgenden Bereichen: (1) Körperlicher Bereich (8 Items), (2) Emotionaler Bereich (5 Items), (3) Sozialer Bereich (5 Items) und (4) Schule/Kindergarten (5 Items). Scoring PedsQL 4.0: Diese werden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem bewertet. Bei der Bewertung einer Dimension besteht der erste Schritt darin, eine Skala von 0 bis 100 umzukehren und linear zu transformieren (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0). Eine höhere Bewertung zeigt also eine bessere an gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items. Domänen und Scoring PedsQL 3.0: Der PedsQL 3.0 beinhaltet 25 Items und ergänzt die allgemeinen Skalen das PedsQL 4.0. Das Modul wurde speziell für die Beurteilung der Patientenwahrnehmung von krankheitsrelevanten Tätigkeiten entwickelt. Die 25-Item-Skala umfasst drei Subskalen: (1) neuromuskuläre Erkrankung des Kindes (17 Items zu Krankheitsfortschritt und assoziierten Symptomen), (2) Kommunikation (3 Items zur Kommunikationsfähigkeit der Patienten mit Ärzten und anderen bzgl. ihrer Erkrankung) und (3) Möglichkeiten der Familie (5 Items zu finanzieller und sozialer Unterstützung). Für Kinder von 2 – 4 Jahren ist ausschließlich ein Elternfragebogen vorhanden. Das Format, die Aufteilung der Likert-Skala und die Bewertungsmethode entspricht dem des PedsQL 4.0, so dass auch hier ein höherer Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist [18; 19]. Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore ist, desto besser ist die Lebensqualität. Erhebungszeitraum: Es wurde die Veränderung von Screening (entspricht Baseline) und an Tag 92 (Monat 3), Tag 169 (Monat 6), Tag 274 (Monat 9), Tag 365 (Monat 12) und Tag 456 (Monat 15) erhoben. Folgende Variable wurde ausgewertet: • Veränderung des PedsQL-Scores zu Baseline

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
232SM202 EMBRACE	Endpunkt nicht erhoben
ANCOVA = Analysis of covariance, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory	

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

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

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PedsQL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	Ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.5.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-138: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT) **Rücklaufquote PedsQL Patienten** **BSC: N = 8** **Nusinersen: N = 21**							
	Behandlungs-gruppe	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Emotionaler Bereich	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Sozialer Bereich	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Schule / Kindergarten	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	19 (90)	20 (95)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Gesamtscore	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)
Kommunikation	BSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nusinersen	3 (14)	3 (14)	3 (14)	3 (14)	2 (10)	2 (10)
Möglichkeiten der Familie	BSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nusinersen	3 (14)	3 (14)	3 (14)	3 (14)	2 (10)	2 (10)
Gesamtscore	BSC	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	5 (63)
	Nusinersen	21 (100)	20 (95)	21 (100)	20 (95)	15 (71)	12 (57)

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

Die Rücklaufquote der Fragebögen der Kinder betrug teilweise nur 10 % (Tabelle 4-138). Nur Kinder im Alter ≥ 8 Jahre beantworteten Fragen im Bereich Schule.

Tabelle 4-139: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT) **Rücklaufquote PedsQL Eltern** **BSC: N = 42** **Nusinersen: N = 84**							
	Behandlungs-gruppe	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	41 (98)	40 (95)	40 (95)	41 (98)	39 (93)	33 (79)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	83 (99)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Emotionaler Bereich	BSC	41 (98)	40 (95)	40 (95)	40 (95)	39 (93)	33 (79)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	83 (99)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Sozialer Bereich	BSC	41 (98)	40 (95)	40 (95)	41 (98)	39 (93)	33 (79)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	83 (99)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Schule / Kindergarten	BSC	30 (71)	29 (69)	29 (69)	30 (71)	29 (69)	23 (55)
	Nusinersen	67 (80)	64 (76)	63 (75)	63 (75)	58 (69)	49 (58)
Gesamtscore	BSC	41 (98)	40 (95)	40 (95)	41 (98)	39 (93)	33 (79)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	83 (99)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	42 (100)	41 (98)	41 (98)	42 (100)	40 (95)	34 (81)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	81 (96)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Kommunikation	BSC	40 (95)	39 (93)	39 (93)	40 (95)	38 (90)	32 (76)
	Nusinersen	81 (96)	81 (96)	78 (93)	78 (93)	73 (87)	62 (74)
Möglichkeiten der Familie	BSC	42 (100)	41 (98)	41 (98)	42 (100)	40 (95)	34 (81)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	81 (96)	83 (99)	76 (90)	65 (77)
Gesamtscore	BSC	42 (100)	41 (98)	41 (98)	42 (100)	40 (95)	34 (81)
	Nusinersen	84 (100)	84 (100)	81 (96)	83 (99)	76 (90)	65 (77)

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie nach erfolgten Wirksamkeitsnachweis beträgt die Rücklaufquote nicht für jede Subskala mindestens 70 % (Tabelle 4-139). Die Ergebnisse werden dennoch als relevant betrachtet.

Tabelle 4-140: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**8**	**21**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	8	21	-
MW (SD)	59,11 (19,254)	47,83 (20,694)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	8	21	-
MW (SD)	76,25 (20,659)	69,76 (24,366)	
Zu Baseline: Sozialer Bereich			
n	8	21	-
MW (SD)	67,5 (26,049)	63,1 (21,417)	
Zu Baseline: Schule/Kindergarten			
n	8	21	-
MW (SD)	80,94 (12,243)	69,88 (16,250)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
n	8	21	-
MW (SD)	69,32 (15,113)	60,64 (11,999)	
Baseline: Neuromuskuläre Erkrankung			
n	8	21	-
MW (SD)	68,97 (18,87)	75,04 (13,37)	
Zu Baseline: Kommunikation			
n	0	3	-
MW (SD)	NA (NA)	61,11 (24,056)	
Zu Baseline: Möglichkeiten der Familie			
n	0	3	-
MW (SD)	NA (NA)	81,67 (15,275)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
n	8	21	-
MW (SD)	68,97 (18,870)	74,85 (13,472)	

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**8**	**21**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-3,33 (24,526)	1,18 (18,758)	1,11 [-15,602; 17,83] 0,8971
LS MW (SE)	-0,90 (7,155)	0,21 (4,474)	**Hedges' g**
95 %-KI	-15,67; 13,86	-9,02; 9,45	0,21 [-0,608; 1,036] 0,6096
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-5 (21,381)	6 (30,634)	4,72 [-9,787; 19,237] 0,5294
LS MW (SE)	-0,52 (6,243)	4,21 (3,935)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,40; 12,37	-3,91; 12,33	0,38 [-0,451; 1,202] 0,3733
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	5,00 (30,237)	10,25 (25,674)	1,66 [-11,731; 15,045] 0,8104
LS MW (SE)	7,57 (5,767)	9,22 (3,642)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,34; 19,47	1,71; 16,74	0,19 [-0,633; 1,011] 0,6522
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-10,94 (16,253)	6,97 (10,428)	14,78 [4,309; 25,248] **0,011**
LS MW (SE)	-8,73 (4,413)	6,05 (2,801)	**Hedges' g**
95 %-KI	-17,86; 0,40	0,25; 11,84	1,41 **[0,487; 2,328]** 0,0027

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**8**	**21**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-3,61 (19,723)	5,37 (14,080)	**LS MD** 3,18 [-7,994; 14,362] 0,5818
LS MW (SE) 95 %-KI	0,53 (4,766) -9,31; 10,36	3,71 (2,962) -2,40; 9,82	**Hedges' g** 0,55 [-0,283; 1,386] 0,195
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	4,10 (14,797)	2,14 (13,330)	**LS MD** 0,87 [-8,693; 10,438] 0,8596
LS MW (SE) 95 %-KI	2,08 (4,105) -6,40; 10,55	2,95 (2,578) -2,37;8,27	**Hedges' g** -0,14 [-0,959; 0,682] 0,741
Zu Tag 92: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE) 95 %-KI	NA (NA) NA; NA	NA (NA) NA; NA	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE) 95 %-KI	NA (NA) NA; NA	NA (NA) NA; NA	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	4,10 (14,797)	2,63 (13,408)	**LS MD** 1,29 [-8,484; 11,057] 0,7986
LS MW (SE)	2,13 (4,195)	3,42 (2,636)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,53; 10,79	-2,02;8,86	-0,1 [-0,924; 0,717] 0,8046
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-10,68 (20,965)	4,76 (19,040)	**LS MD** 10,08 [-4,792; 24,952] 0,196
LS MW (SE)	-6,80 (6,399)	3,28 (3,891)	**Hedges' g**
95 %-KI	-19,98; 6,38	-4,73; 11,29	0,77 [-0,074; 1,609] 0,074
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-2,50 (30,589)	6,19 (23,394)	**LS MD** 3,43 [-10,886; 17,75] 0,6426
LS MW (SE)	1,31 (6,203)	4,74 (3,814)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,47; 14,08	-3,12; 12,60	0,33 [-0,488; 1,151] 0,4274
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
MW (SD)	-5,00 (28,785)	14,52 (20,304)	**LS MD** 16,32 [2,762; 29,877] **0,0264**
LS MW (SE)	-2,68 (5,880)	13,64 (3,622)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,79; 9,43	6,18; 21,10	0,83 [-0,014; 1,678] 0,054

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-9,06 (19,637)	2,12 (16,687)	**LS MD** 4,5 [-8,277; 17,286] 0,4963
LS MW (SE)	-4,29 (5,440)	0,22 (3,371)	**Hedges' g** 0,62 [-0,219; 1,458] 0,1475
95 %-KI	-15,52; 6,94	-6,74; 7,17	
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-7,19 (22,404)	6,74 (11,381)	**LS MD** 8,37 [-2,769; 19,51] 0,1533
LS MW (SE)	-3,16 (4,777)	5,21 (2,887)	**Hedges' g** 0,9 [0,049; 1,752] 0,0383
95 %-KI	-13,00; 6,67	-0,74; 11,15	
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	1,84 (11,546)	3,46 (11,513)	**LS MD** 4,39 [-3,616; 12,404] 0,2926
LS MW (SE)	-0,17 (3,460)	4,23 (2,117)	**Hedges' g** 0,14 [-0,678; 0,952] 0,7416
95 %-KI	-7,29; 6,96	-0,13;8,59	
Zu Tag 169: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	1,84 (11,546)	3,84 (11,929)	**LS MD** 4,82 [-3,37; 13,013] 0,2596
LS MW (SE)	-0,20 (3,539)	4,62 (2,167)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,49; 7,09	0,16; 9,08	0,16 [-0,651; 0,98] 0,692
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-4,17 (22,930)	3,84 (18,741)	**LS MD** 3,12 [-12,424; 18,661] 0,6976
LS MW (SE)	-0,68 (6,624)	2,44 (4,114)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,35; 13,00	-6,05; 10,93	0,39 [-0,438; 1,217] 0,3561
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-8,12 (27,767)	6,75 (20,084)	**LS MD** 11,59 [-3,391; 26,576] 0,1425
LS MW (SE)	-5,78 (6,450)	5,81 (4,069)	**Hedges' g**
95 %-KI	-19,09; 7,53	-2,59; 14,21	0,64 [-0,196; 1,484] 0,1327

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
MW (SD)	5,62 (24,991)	11,25 (23,163)	**LS MD** 3,11 [-9,137; 15,352] 0,6234
LS MW (SE)	7,42 (5,276)	10,53 (3,333)	**Hedges' g** 0,23 [-0,592; 1,053] 0,5824
95 %-KI	-3,47; 18,31	3,65; 17,41	
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-9,69 (14,665)	6,88 (15,662)	**LS MD** 12,38 [-0,224; 24,98] 0,0661
LS MW (SE)	-6,70 (5,363)	5,68 (3,324)	**Hedges' g** 1,04 [0,173; 1,916] 0,0188
95 %-KI	-17,77; 4,37	-1,18; 12,54	
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-4,11 (18,288)	6,66 (10,731)	**LS MD** 6,56 [-3,1; 16,213] 0,1957
LS MW (SE)	-1,10 (4,114)	5,45 (2,553)	**Hedges' g** 0,79 [-0,058; 1,642] 0,0677
95 %-KI	-9,59; 7,39	0,18; 10,72	
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	6,43 (21,353)	2,57 (12,717)	**LS MD** 0,94 [-9,836; 11,712] 0,8659
LS MW (SE)	3,00 (4,607)	3,94 (2,876)	**Hedges' g** -0,24 [-1,065; 0,581] 0,5646
95 %-KI	-6,51; 12,51	-2,00; 9,88	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 274: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	6,15 (21,617)	3,09 (12,907)	**LS MD** 1,78 [-9,102; 12,657] 0,7516
LS MW (SE)	2,70 (4,655)	4,48 (2,909)	**Hedges' g** -0,19 [-1,01; 0,633] 0,6524
95 %-KI	-6,91; 12,31	-1,53; 10,48	
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-5,86 (14,412)	1,92 (20,671)	**LS MD** 0,79 [-12,424; 14,004] 0,9079
LS MW (SE)	-1,30 (5,371)	-0,51 (3,875)	**Hedges' g** 0,4 [-0,469; 1,266] 0,3676
95 %-KI	-12,54; 9,94	-8,62; 7,60	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	3,75 (26,152)	11,33 (28,752)	**LS MD** -0,48 [-14,943; 13,984] 0,9488
LS MW (SE)	9,01 (5,909)	8,53 (4,283)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,36; 21,38	-0,44; 17,49	0,26 [-0,6; 1,124] 0,5516
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
MW (SD)	8,12 (24,486)	14,33 (22,902)	**LS MD** -0,29 [-13,208; 12,622] 0,965
LS MW (SE)	12,37 (5,284)	12,07 (3,834)	**Hedges' g**
95 %-KI	1,31; 23,42	4,05; 20,10	0,26 [-0,607; 1,117] 0,5616
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-10,94 (11,014)	-0,83 (16,248)	**LS MD** 5,15 [-8,154; 18,464] 0,4571
LS MW (SE)	-7,71 (5,316)	-2,55 (3,772)	**Hedges' g**
95 %-KI	-18,84; 3,42	-10,45; 5,34	0,66 [-0,221; 1,545] 0,1419
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-1,62 (14,31)	5,97 (15,20)	**LS MD** -0,46 [-10,742; 9,827] 0,9314
LS MW (SE)	3,63 (4,137)	3,17 (2,955)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,03; 12,29	-3,02; 9,36	0,49 [-0,382; 1,363] 0,2703

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	8,05 (21,466)	-0,94 (14,977)	**LS MD** -5,83 [-20,172;8,507] 0,4352
LS MW (SE)	5,99 (5,840)	0,16 (4,221)	**Hedges' g** -0,5 [-1,371; 0,374] 0,2632
95 %-KI	-6,23; 18,21	-8,68;8,99	
Zu Tag 365: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	8,22 (21,544)	-0,73 (14,975)	**LS MD** -5,74 [-20,048;8,574] 0,4417
LS MW (SE)	6,12 (5,831)	0,39 (4,217)	**Hedges' g** -0,49 [-1,367; 0,378] 0,2664
95 %-KI	-6,08; 18,33	-8,44; 9,21	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-6,67 (21,820)	2,95 (30,236)	**LS MD** 1,87 [-19,893; 23,638] 0,8687
LS MW (SE)	-1,20 (9,272)	0,67 (5,932)	**Hedges' g** 0,32 [-0,727; 1,374] 0,5464
95 %-KI	-21,23; 18,83	-12,14; 13,49	
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-4,00 (29,665)	4,58 (28,079)	**LS MD** 6,01 [-12,272; 24,282] 0,5308
LS MW (SE)	-2,18 (7,800)	3,83 (5,003)	**Hedges' g** 0,29 [-0,763; 1,335] 0,5934
95 %-KI	-19,03; 14,67	-6,98; 14,63	
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
MW (SD)	7,50 (19,526)	14,58 (26,753)	**LS MD** 11,14 [-7,537; 29,812] 0,2634
LS MW (SE)	4,64 (7,973)	15,78 (5,117)	**Hedges' g** 0,27 [-0,78; 1,317] 0,6156
95 %-KI	-12,59; 21,86	4,72; 26,83	
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-17,50 (11,990)	1,46 (17,005)	**LS MD** 16,24 [1,793; 30,684] **0,0462**
LS MW (SE)	-15,58 (6,119)	0,66 (3,883)	**Hedges' g** 1,14 [0,006; 2,268] 0,0487
95 %-KI	-28,80; -2,36	-7,73; 9,05	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	8	21	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-4,91 (15,862)	5,59 (18,448)	**LS MD** 6,79 [-7,966; 21,542] 0,3836
LS MW (SE)	-2,29 (6,282)	4,50 (4,016)	**Hedges' g** 0,56 [-0,505; 1,625] 0,3029
95 %-KI	-15,86; 11,28	-4,18; 13,17	
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	6,71 (24,216)	-4,65 (12,340)	**LS MD** -3,01 [-19,992; 13,968] 0,7336
LS MW (SE)	0,82 (7,089)	-2,20 (4,398)	**Hedges' g** -0,66 [-1,732; 0,415] 0,2293
95 %-KI	-14,5; 16,13	-11,7; 7,31	
Zu Tag 456: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g** NA [NA; NA] NA
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**8**	**21**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	6,71 (24,216)	-4,15 (13,139)	-2,21 [-19,327; 14,915] 0,8046
LS MW (SE)	0,6 (7,157)	-1,6 (4,450)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,86; 16,06	-11,22;8,01	-0,61 [-1,682; 0,457] 0,2617

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-trea,t
KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl Patienten mit Analyse; NA = not available, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Für die Altersgruppe von 2 – 4 Jahren stand kein Fragebogen für die Kinder zur Verfügung. In der Altersgruppe ≥ 5 Jahre befanden sich 8 bzw. 21 Patienten in der BSC- bzw. Nusinersen-Gruppe (Tabelle 4-138). Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL im Bereich Schule/Kindergarten (Tabelle 4-140).

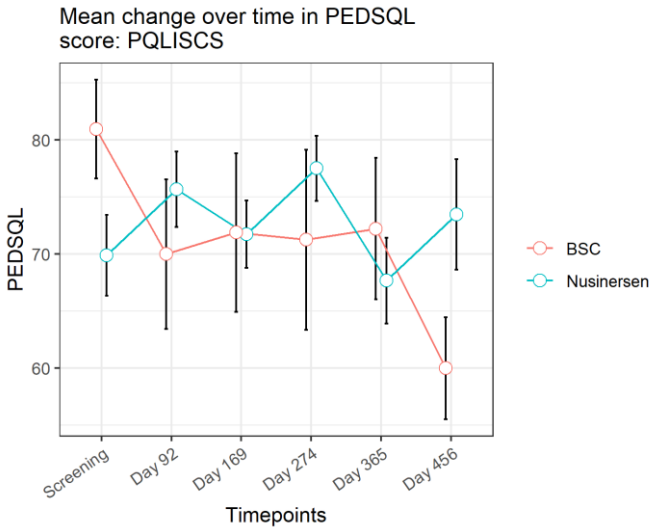


Abbildung 4-45: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL – Schule/Kindergarten“

Tabelle 4-141: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	41	84	-
MW (SD)	34,31 (12,799)	34,12 (14,915)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	41	84	-
MW (SD)	78,84 (16,809)	81,13 (14,977)	
Zu Baseline: **Sozialer Bereich**			
n	41	84	-
MW (SD)	66,34 (17,608)	64,64 (17,999)	
Zu Baseline: **Schule/Kindergarten**			
n	30	67	-
MW (SD)	71,72 (19,236)	69,23 (16,637)	
Zu Baseline: **Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0**			
n	41	84	-
MW (SD)	57,95 (10,395)	57,49 (11,463)	
Zu Baseline: **Neuromuskuläre Erkrankung**			
n	42	84	-
MW (SD)	72,39 (14,271)	70,16 (12,536)	
Zu Baseline: **Kommunikation**			
n	40	81	-
MW (SD)	70,73 (31,259)	72,58 (27,266)	
Zu Baseline: **Möglichkeiten der Familie**			
n	42	84	-
MW (SD)	66,67 (22,488)	68,35 (20,637)	
Zu Baseline: **Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)**			
n	42	84	-
MW (SD)	71,15 (14,923)	70,08 (12,662)	

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	42	84	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,00 (17,679)	-0,57 (13,239)	1,61 [-3,123; 6,336] 0,5094
LS MW (SE)	-2,11 (1,971)	-0,51 (1,372)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,02; 1,79	-3,22; 2,21	0,1 [-0,277; 0,47] 0,6141
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-3,85 (15,019)	-2,37 (15,613)	2,09 [-3,066; 7,256] 0,4295
LS MW (SE)	-4,27 (2,150)	-2,17 (1,495)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,53; -0,01	-5,13; 0,79	0,1 [-0,278; 0,469] 0,6152
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,97 (17,649)	-2,19 (16,696)	-0,81 [-6,033; 4,422] 0,7651
LS MW (SE)	-1,90 (2,178)	-2,71 (1,515)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,22; 2,41	-5,71; 0,29	0,05 [-0,328; 0,419] 0,8098
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-9,60 (14,328)	-2,14 (15,563)	5,62 [-0,881; 12,119] 0,0937
LS MW (SE)	-8,33 (2,733)	-2,71 (1,825)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,76; -2,90	-6,34; 0,92	0,49 [0,043; 0,932] 0,0317

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	42	84	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-3,71 (11,639)	-1,51 (10,340)	1,59 [-1,934; 5,113] 0,3801
LS MW (SE)	-3,30 (1,469)	-1,71 (1,022)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,21; -0,39	-3,73; 0,31	0,2 [-0,171; 0,577] 0,2876
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-4,49 (12,572)	-1,73 (12,487)	1,47 [-2,547; 5,489] 0,4762
LS MW (SE)	-3,64 (1,668)	-2,16 (1,176)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,94; -0,33	-4,49; 0,16	0,22 [-0,152; 0,591] 0,2462
Zu Tag 92: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	4,66 (17,919)	-9,41 (26,840)	-14,32 [-22,427; -6,206] **0,0008**
LS MW (SE)	4,80 (3,378)	-9,51 (2,368)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,89; 11,49	-14,20; -4,82	-0,58 [-0,962; -0,19] 0,0034
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-2,72 (14,841)	-2,57 (14,145)	1,11 [-3,821; 6,034] 0,6616
LS MW (SE)	-3,36 (2,047)	-2,25 (1,443)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,41; 0,70	-5,11; 0,61	0,01 [-0,36; 0,381] 0,9562

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-3,32 (10,861)	-2,85 (10,620)	-0,19 [-3,638; 3,255] 0,9005
LS MW (SE)	-2,88 (1,432)	-3,07 (1,010)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,71; -0,04	-5,07; -1,07	0,04 [-0,326; 0,415] 0,8154
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	1,64 (20,669)	-0,51 (15,072)	-1,88 [-7,502; 3,739] 0,5154
LS MW (SE)	1,47 (2,343)	-0,41 (1,631)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,16; 6,11	-3,64; 2,82	-0,13 [-0,499; 0,249] 0,512
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-3,31 (15,227)	-1,96 (16,498)	3,14 [-2,095; 8,383] 0,2439
LS MW (SE)	-4,50 (2,182)	-1,36 (1,518)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,82; -0,18	-4,36; 1,64	0,08 [-0,29; 0,457] 0,6611
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-1,86 (17,594)	-1,81 (16,721)	-1,32 [-6,672; 4,028] 0,6312
LS MW (SE)	-0,95 (2,229)	-2,27 (1,551)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,36; 3,46	-5,34; 0,80	0 [-0,371; 0,376] 0,9895

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-6,44 (20,749)	-0,56 (16,109)	**LS MD** 3,62 [-3,303; 10,535] 0,3085
LS MW (SE)	-4,89 (2,904)	-1,27 (1,957)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,66; 0,89	-5,16; 2,62	0,33 [-0,113; 0,772] 0,1441
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-1,65 (12,216)	-1,12 (10,848)	**LS MD** 0,39 [-3,493; 4,271] 0,8450
LS MW (SE)	-1,57 (1,618)	-1,18 (1,126)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,77; 1,64	-3,41; 1,05	0,05 [-0,327; 0,419] 0,8094
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	-6,24 (12,068)	-2,37 (14,259)	**LS MD** 3,06 [-1,741; 7,859] 0,2165
LS MW (SE)	-5,71 (1,993)	-2,65 (1,405)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,66; -1,77	-5,44; 0,13	0,28 [-0,089; 0,655] 0,1355
Zu Tag 169: Kommunikation			
MW (SD)	6,46 (27,525)	-2,26 (27,506)	**LS MD** -7,77 [-16,665; 1,127] 0,0907
LS MW (SE)	5,77 (3,705)	-2,00 (2,597)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,56; 13,11	-7,14; 3,15	-0,31 [-0,696; 0,066] 0,1052

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-1,74 (13,807)	-2,21 (14,996)	0,24 [-4,944; 5,423] 0,9063
LS MW (SE)	-2,20 (2,153)	-1,96 (1,518)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,46; 2,07	-4,96; 1,05	-0,03 [-0,403; 0,338] 0,8650
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-4,01 (11,651)	-2,39 (12,091)	1,38 [-2,896; 5,649] 0,5307
LS MW (SE)	-3,84 (1,775)	-2,46 (1,252)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,35; -0,32	-4,94; 0,02	0,14 [-0,235; 0,506] 0,474
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	1,59 (17,259)	0,33 (11,871)	-1,33 [-5,807; 3,15] 0,5621
LS MW (SE)	1,64 (1,867)	0,31 (1,299)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,06; 5,33	-2,26; 2,88	-0,09 [-0,464; 0,283] 0,6362
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-4,15 (12,137)	-4,11 (17,202)	1,39 [-3,992; 6,773] 0,6146
LS MW (SE)	-5,05 (2,242)	-3,66 (1,559)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,49; -0,61	-6,74; -0,57	0 [-0,371; 0,376] 0,9897

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	42	84	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-1,34 (17,889)	-1,31 (16,078)	-0,87 [-6,461; 4,719] 0,7607
LS MW (SE)	-0,73 (2,329)	-1,60 (1,620)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,34; 3,88	-4,81; 1,61	0 [-0,371; 0,375] 0,9916
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-6,78 (20,228)	-3,17 (17,840)	1,21 [-5,973; 8,4] 0,7414
LS MW (SE)	-5,16 (3,003)	-3,95 (2,061)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,13; 0,81	-8,04; 0,15	0,19 [-0,244; 0,627] 0,3883
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-1,77 (11,334)	-1,51 (9,691)	-0,06 [-3,603; 3,481] 0,9728
LS MW (SE)	-1,56 (1,476)	-1,62 (1,027)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,48; 1,36	-3,66; 0,41	0,02 [-0,349; 0,398] 0,898
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-6,75 (13,022)	-1,79 (14,678)	3,58 [-1,168; 8,324] 0,1422
LS MW (SE)	-5,83 (1,971)	-2,25 (1,389)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,73; -1,93	-5,00; 0,50	0,35 [-0,025; 0,721] 0,0672

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 274: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	1,98 (27,151)	-5,34 (29,895)	-7,25 [-16,438; 1,946] 0,1256
LS MW (SE)	1,93 (3,828)	-5,32 (2,683)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,65; 9,51	-10,63; 0,00	-0,25 [-0,631; 0,13] 0,1965
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-1,43 (16,758)	-2,75 (15,324)	-0,7 [-6,272; 4,879] 0,8072
LS MW (SE)	-1,85 (2,316)	-2,54 (1,633)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,43; 2,74	-5,78; 0,69	-0,08 [-0,454; 0,287] 0,6592
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-4,67 (12,238)	-2,41 (12,566)	1,55 [-2,734; 5,844] 0,4788
LS MW (SE)	-4,20 (1,782)	-2,65 (1,257)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,73; -0,67	-5,13; -0,16	0,18 [-0,19; 0,552] 0,3401
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,83 (17,034)	1,04 (14,786)	4,31 [-0,635; 9,25] 0,0956
LS MW (SE)	-3,10 (2,060)	1,21 (1,434)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,18; 0,98	-1,63; 4,05	0,25 [-0,128; 0,622] 0,1966

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-5,35 (17,30)	-4,11 (17,05)	2,38 [-3,384; 8,138] 0,4242
LS MW (SE)	-6,28 (2,399)	-3,90 (1,669)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,03; -1,53	-7,21; -0,60	0,07 [-0,302; 0,445] 0,7057
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-5,80 (18,808)	-2,11 (16,102)	2,15 [-3,392; 7,69] 0,4535
LS MW (SE)	-4,76 (2,308)	-2,61 (1,606)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,33; -0,19	-5,79; 0,57	0,22 [-0,159; 0,59] 0,2588
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-4,08 (16,765)	-3,42 (18,065)	-1,12 [-8,186; 5,944] 0,7566
LS MW (SE)	-2,89 (2,937)	-4,01 (2,072)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,73; 2,95	-8,14; 0,11	0,04 [-0,409; 0,483] 0,8704
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-4,53 (12,674)	-1,35 (11,895)	2,71 [-1,599; 7,028] 0,2246
LS MW (SE)	-4,24 (1,798)	-1,53 (1,251)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,80; -0,68	-4,01; 0,95	0,26 [-0,115; 0,634] 0,1748

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	-9,09 (11,335)	-3,04 (13,138)	**LS MD** 5,11 [0,646; 9,574] **0,028**
LS MW (SE)	-8,49 (1,854)	-3,38 (1,307)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,16; -4,82	-5,97; -0,79	0,48 [0,103; 0,854] 0,0124
Zu Tag 365: Kommunikation			
MW (SD)	2,98 (25,274)	-2,17 (29,875)	**LS MD** -4,15 [-13,202; 4,907] 0,3742
LS MW (SE)	2,24 (3,771)	-1,91 (2,643)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,23; 9,71	-7,14; 3,33	-0,18 [-0,559; 0,2] 0,3527
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	-2,38 (15,587)	-2,87 (15,746)	**LS MD** 0,73 [-4,729; 6,196] 0,7941
LS MW (SE)	-3,20 (2,269)	-2,47 (1,600)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,70; 1,29	-5,64; 0,70	-0,03 [-0,402; 0,339] 0,8686
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-6,35 (9,965)	-2,92 (11,886)	**LS MD** 3,15 [-0,865; 7,162] 0,1306
LS MW (SE)	-6,16 (1,667)	-3,01 (1,176)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,46; -2,86	-5,34; -0,68	0,3 [-0,07; 0,675] 0,1116

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC** **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-3,36 (15,225)	0,41 (13,098)	3,88 [-0,634; 8,403] 0,1192
LS MW (SE)	-3,42 (1,883)	0,47 (1,311)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,15; 0,31	-2,13; 3,06	0,27 [-0,104; 0,646] 0,1562
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-7,13 (16,277)	-4,27 (15,203)	4,09 [-1,426; 9,61] 0,1786
LS MW (SE)	-8,06 (2,298)	-3,96 (1,599)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,61; -3,51	-7,13; -0,80	0,18 [-0,192; 0,557] 0,3392
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-5,72 (19,305)	-0,59 (16,675)	3,09 [-2,584; 8,76] 0,3161
LS MW (SE)	-4,40 (2,363)	-1,31 (1,644)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,08; 0,28	-4,57; 1,94	0,29 [-0,085; 0,665] 0,1299
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-9,64 (18,097)	-1,43 (14,597)	6,78 [0,009; 13,546] 0,0538
LS MW (SE)	-8,66 (2,838)	-1,89 (1,936)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,33; -3,00	-5,75; 1,98	0,51 [0,012; 1,017] 0,0449

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	42	84	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-6,14 (11,113)	-1,04 (10,363)	4,65 [0,926; 8,368] **0,022**
LS MW (SE)	-5,84 (1,551)	-1,20 (1,079)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,91; -2,77	-3,33; 0,94	0,48 [0,099; 0,856] 0,0134
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-8,98 (10,885)	-2,39 (13,091)	5,86 [1,309; 10,408] **0,0175**
LS MW (SE)	-8,50 (1,889)	-2,64 (1,332)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,24; -4,76	-5,27; 0,00	0,53 [0,151; 0,904] 0,006
Zu Tag 456: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	3,31 (24,923)	-2,18 (28,071)	-3,47 [-11,996; 5,056] 0,4453
LS MW (SE)	1,83 (3,551)	-1,64 (2,489)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,20; 8,86	-6,57; 3,29	-0,2 [-0,581; 0,178] 0,2981
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-3,13 (13,756)	-1,35 (16,860)	2,65 [-2,98; 8,288] 0,3804
LS MW (SE)	-3,75 (2,34)	-1,09 (1,65)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,38; 0,89	-4,36; 2,17	0,11 [-0,259; 0,482] 0,556

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-6,62 (9,737)	-2,09 (12,194)	4,43 [0,21; 8,641] 0,0505
LS MW (SE)	-6,59 (1,751)	-2,16 (1,235)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,06; -3,12	-4,61; 0,28	0,39 [0,021; 0,768] 0,0386

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl Patienten mit Analyse; NA = not available, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich signifikante Effekte zuungunsten von Nusinersen im Bereich „Kommunikation" (zu Tag 92) und je zu Tag 456 zugunsten von Nusinersen in den Bereichen „Neuromuskuläre Erkrankung" und dem Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0 (Tabelle 4-141).

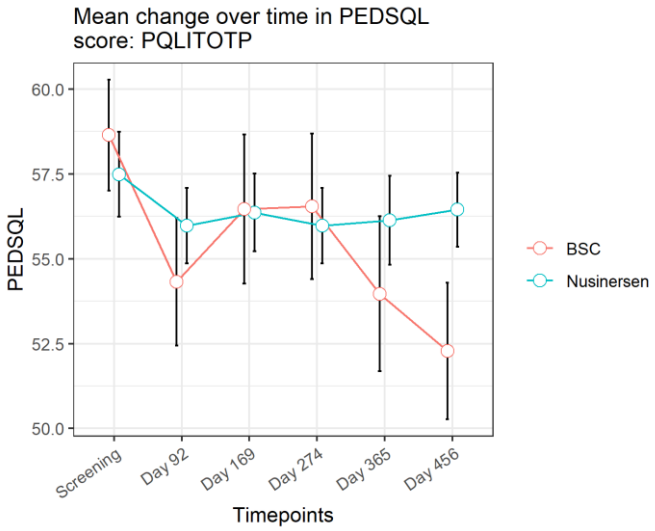


Abbildung 4-46: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 4.0 Gesamtscore (Eltern)“

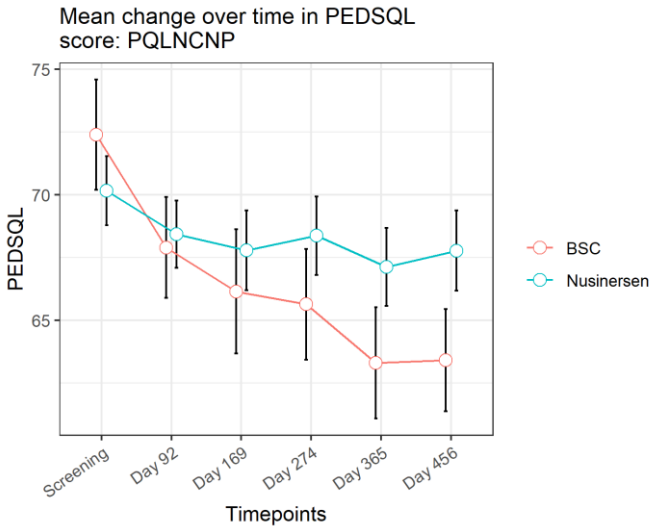


Abbildung 4-47: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 3.0 Neuromuskuläre Erkrankungen (Eltern)“

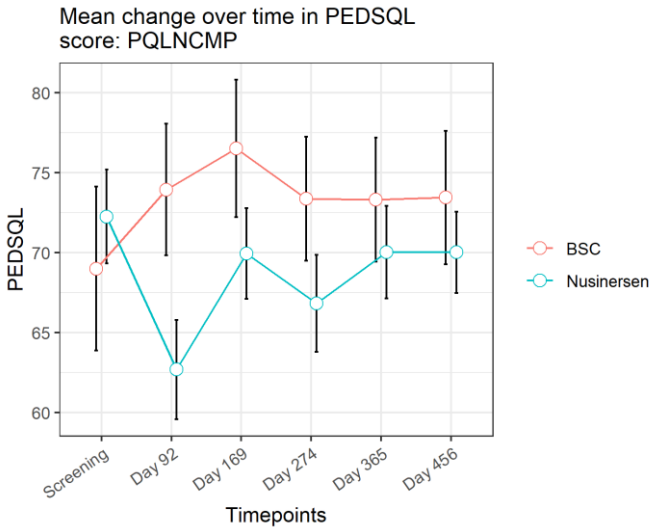


Abbildung 4-48: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline im PedsQL 3.0 Kommunikation (Eltern)

4.3.1.3.1.5.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-142: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA) **Rücklaufquote PedsQL Patienten** **BSC: N = 5** **Nusinersen: N = 19**							
CHERISH	**Behandlungs-gruppe**	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Emotionaler Bereich	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Sozialer Bereich	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Schule / Kindergarten	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	17 (89)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Gesamtscore	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)
Kommunikation	BSC	3 (60)	3 (60)	3 (60)	3 (60)	2 (40)	2 (40)
	Nusinersen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Möglichkeiten der Familie	BSC	3 (60)	3 (60)	3 (60)	3 (60)	2 (40)	2 (40)
	Nusinersen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamtscore	BSC	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)
	Nusinersen	19 (100)	18 (95)	19 (100)	18 (95)	14 (74)	12 (63)

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die Rücklaufquote betrug nicht für jede Subskala mindestens 70 % (Tabelle 4-142). Dies ist in der frühzeitigen Beendigung der Studie nach erfolgtem Wirksamkeitsnachweis begründet. Die Ergebnisse sind dennoch interpretierbar. Bereiche wie Kommunikation oder Möglichkeiten der Familie wurden nur von Kindern ≥ 8 Jahre ausgefüllt.

Tabelle 4-143: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA) **Rücklaufquote PedsQL Eltern** **BSC: N = 32** **Nusinersen: N = 74**							
CHERISH	**Behandlungs-gruppe**	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	31 (97)	31 (97)	31 (97)	31 (97)	29 (91)	25 (78)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	73 (99)	73 (99)	67 (91)	58 (78)
Emotionaler Bereich	BSC	32 (100)	31 (97)	32 (100)	30 (94)	29 (91)	25 (78)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	73 (99)	73 (99)	67 (91)	58 (78)
Sozialer Bereich	BSC	31 (97)	31 (97)	31 (97)	31 (97)	29 (91)	25 (78)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	74 (100)	74 (100)	67 (91)	58 (78)
Schule / Kindergarten	BSC	22 (69)	22 (69)	22 (69)	22 (69)	21 (66)	17 (53)
	Nusinersen	60 (81)	58 (78)	56 (76)	56 (76)	52 (70)	44 (59)
Gesamtscore	BSC	31 (97)	31 (97)	31 (97)	31 (97)	29 (91)	25 (78)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	73 (99)	73 (99)	67 (91)	58 (78)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	30 (94)	26 (81)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	71 (96)	73 (99)	67 (91)	58 (78)
Kommunikation	BSC	30 (94)	30 (94)	30 (94)	30 (94)	28 (88)	24 (75)
	Nusinersen	71 (96)	71 (96)	71 (96)	68 (92)	64 (86)	55 (74)
Möglichkeiten der Familie	BSC	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	30 (94)	30 (94)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	71 (96)	73 (99)	67 (91)	58 (78)
Gesamtscore	BSC	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	30 (94)	26 (81)
	Nusinersen	74 (100)	74 (100)	71 (96)	73 (99)	67 (91)	58 (78)

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die Rücklaufquote betrug nicht für jede Subskala mindestens 70 % (Tabelle 4-143). Bereiche wie Schule oder Kindergarten wurden nur ausgefüllt, sofern das Kind diese auch besuchte.

Tabelle 4-144: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	5	19	-
MW (SD)	65,83 (22,176)	47,70 (21,347)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	5	19	-
MW (SD)	74,00 (24,083)	67,11 (24,055)	
Zu Baseline: Sozialer Bereich			
n	5	19	-
MW (SD)	62,00 (27,749)	61,84 (22,124)	
Zu Baseline: Schule/Kindergarten			
n	5	19	-
MW (SD)	81,50 (14,534)	68,29 (15,502)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
n	5	19	-
MW (SD)	70,04 (19,081)	59,32 (11,612)	
Zu Baseline: Neuromuskuläre Erkrankung			
n	5	19	-
MW (SD)	66,82 (24,448)	75,50 (13,447)	
Zu Baseline: Kommunikation			
n	0	3	-
MW (SD)	NA **(**NA)	61,11 (24,056)	
Zu Baseline: Möglichkeiten der Familie			
n	0	3	-
MW (SD)	NA **(**NA)	81,67 (15,275)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
n	5	19	-
MW (SD)	66,82 (24,448)	75,30 (13,567)	

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	4,67 (27,472)	0,52 (19,561)	-10,34 [-31,726; 11,053] 0,3555
LS MW (SE)	9,51 (9,540)	-0,82 (4,867)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,46; 29,48	-11,01; 9,36	-0,19 [-1,18; 0,805] 0,7110
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	0,00 (25,495)	7,22 (32,095)	-1,27 [-17,799; 15,256] 0,8817
LS MW (SE)	6,65 (7,432)	5,38 (3,878)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,91; 22,20	-2,74; 13,49	0,22 [-0,768; 1,218] 0,6572
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	12,00 (36,332)	10,83 (27,021)	-0,81 [-18,088; 16,466] 0,9277
LS MW (SE)	11,72 (7,781)	10,91 (4,078)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,57; 28,01	2,37; 19,45	-0,04 [-1,03; 0,952] 0,9389
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-7,50 (18,875)	7,21 (10,893)	9,59 [-3,711; 22,886] 0,1747
LS MW (SE)	-3,54 (5,858)	6,04 (3,035)	**Hedges' g**
95 %-KI	-15,85; 8,76	-0,33; 12,42	1,1 [0,038; 2,157] 0,0423

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	2,48 (23,333)	5,64 (14,825)	-4,89 [-18,969; 9,18] 0,5037
LS MW (SE)	8,78 (6,273)	3,89 (3,195)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,35; 21,91	-2,80; 10,58	0,18 [-0,811; 1,174] 0,7200
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	11,26 (14,512)	2,38 (14,035)	-4,23 [-16,283; 7,832] 0,5005
LS MW (SE)	7,62 (5,410)	3,39 (2,807)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,71; 18,94	-2,48; 9,27	-0,61 [-1,616; 0,403] 0,239
Zu Tag 92: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	11,26 (14,512)	2,92 (14,107)	-4 [-16,3; 8,305] 0,5318
LS MW (SE)	7,86 (5,521)	3,86 (2,866)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,69; 19,42	-2,13; 9,86	-0,57 [-1,574; 0,440] 0,2697
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-3,33 (23,320)	4,51 (19,911)	-1,29 [-19,858; 17,287] 0,8934
LS MW (SE)	3,89 (8,327)	2,61 (4,118)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,48; 21,26	-5,98; 11,19	0,37 [-0,624; 1,360] 0,4671
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	6,00 (30,496)	6,84 (24,563)	-5,6 [-22,562; 11,361] 0,5249
LS MW (SE)	11,1 (7,678)	5,5 (3,907)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,91; 27,12	-2,65; 13,65	0,03 [-0,954; 1,017] 0,9499
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	4 (27,019)	15 (21,344)	9,91 [-5,992; 25,805] 0,2362
LS MW (SE)	4,87 (7,207)	14,77 (3,682)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,17; 19,90	7,09; 22,45	0,47 [-0,524; 1,468] 0,3525

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-6,50 (23,157)	2,92 (16,677)	-0,43 [-16,491; 15,639] 0,9591
LS MW (SE)	1,20 (7,147)	0,78 (3,621)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,76; 16,16	-6,80; 8,36	0,5 [-0,502; 1,505] 0,3272
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-0,20 (23,636)	7,14 (11,800)	-0,48 [-13,041; 12,081] 0,941
LS MW (SE)	5,99 (5,630)	5,51 (2,781)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,75; 17,74	-0,29; 11,31	0,48 [-0,514; 1,479] 0,3425
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	5,88 (13,317)	2,44 (10,775)	-0,04 [-9,909; 9,833] 0,9941
LS MW (SE)	3,18 (4,456)	3,15 (2,249)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,11; 12,48	-1,55; 7,84	-0,3 [-1,284; 0,694] 0,5588
Zu Tag 169: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	5,88 (13,317)	2,86 (11,306)	**LS MD** 0,3 [-9,878; 10,473] 0,9548
LS MW (SE)	3,25 (4,594)	3,55 (2,321)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,33; 12,83	-1,29; 8,39	-0,25 [-1,238; 0,738] 0,6203
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	0,83 (27,896)	2,78 (19,507)	**LS MD** -5,65 [-26,265; 14,972] 0,5977
LS MW (SE)	6,77 (9,154)	1,13 (4,609)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,38; 25,93	-8,52; 10,77	0,09 [-0,903; 1,079] 0,8623
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	4,00 (24,083)	8,06 (20,732)	**LS MD** 0,12 [-17,504; 17,747] 0,9893
LS MW (SE)	7,08 (7,930)	7,20 (4,145)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,52; 23,68	-1,47; 15,87	0,18 [-0,81; 1,175] 0,7184

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
MW (SD)	10,00 (29,155)	11,94 (24,323)	**LS MD** 3,69 [-12,656; 20,045] 0,6629
LS MW (SE)	8,63 (7,365)	12,32 (3,860)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,78; 24,04	4,24; 20,40	0,07 [-0,917; 1,065] 0,8836
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-13,50 (14,534)	7,08 (14,149)	**LS MD** 16,4 [1,859; 30,948] **0,0395**
LS MW (SE)	-10,23 (6,471)	6,17 (3,278)	**Hedges' g**
95 %-KI	-23,77; 3,31	-0,69; 13,04	1,39 **[0,31; 2,48]** 0,0118
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	0,38 (22,112)	6,83 (11,195)	**LS MD** 1,47 [-11,209; 14,14] 0,8231
LS MW (SE)	4,28 (5,645)	5,75 (2,868)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,53; 16,10	-0,26; 11,75	0,45 [-0,555; 1,447] 0,3824
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	14,12 (24,378)	0,89 (10,696)	**LS MD** -7,36 [-20,035; 5,319] 0,2694
LS MW (SE)	9,53 (5,668)	2,17 (2,912)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,34; 21,39	-3,93; 8,26	-0,89 [-1,919; 0,142] 0,0909

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 274: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	14,12 (24,378)	1,48 (11,040)	-6,9 [-19,647; 5,847] 0,302
LS MW (SE)	9,63 (5,701)	2,73 (2,931)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,31; 21,56	-3,41; 8,86	-0,84 [-1,863; 0,189] 0,1098
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-6,25 (17,678)	2,38 (21,373)	-1,71 [-18,567; 15,153] 0,8454
LS MW (SE)	1,37 (7,279)	-0,34 (4,235)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,15; 16,88	-9,37; 8,69	0,4 [-0,63; 1,432] 0,446

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	12,00 (31,145)	12,14 (29,659)	-7,72 [-23,843; 8,409] 0,3631
LS MW (SE)	17,79 (7,045)	10,07 (4,191)	**Hedges' g**
95 %-KI	2,78; 32,81	1,14; 19,01	0 [-1,017; 1,026] 0,993
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	12,00 (29,496)	14,64 (23,734)	-0,23 [-16,647; 16,18] 0,9781
LS MW (SE)	14,12 (7,183)	13,89 (4,288)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,19; 29,43	4,75; 23,02	0,1 [-0,922; 1,122] 0,8477
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-7,50 **(**7,500)	-0,89 (16,859)	-0,03 [-15,017; 14,956] 0,9968
LS MW (SE)	-2,61 (6,451)	-2,64 (3,732)	**Hedges' g**
95 %-KI	-16,36; 11,14	-10,59; 5,31	0,42 [-0,616; 1,447] 0,4298
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	1,76 (17,475)	6,44 (15,658)	-4,05 [-16,986; 8,89] 0,549
LS MW (SE)	8,19 (5,583)	4,15 (3,245)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,71; 20,09	-2,77; 11,06	0,28 [-0,748; 1,304] 0,5954

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	13,76 (23,896)	-2,06 (14,879)	-11,2 [-27,607; 5,209] 0,2009
LS MW (SE)	10,35 (7,138)	-0,84 (4,214)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,86; 25,57	-9,83; 8,14	-0,87 [-1,935; 0,199] 0,111
Zu Tag 365: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	13,76 (23,896)	-1,83 (14,895)	-11,02 [-27,324; 5,276] 0,2048
LS MW (SE)	10,39 (7,093)	-0,63 (4,190)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,72; 25,51	-9,56; 8,30	-0,85 [-1,92; 0,211] 0,1161

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	5	19	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-5,21 (24,913)	2,95 (30,236)	**LS MD** -2,98 [-26,681; 20,727] 0,8097
LS MW (SE)	3,14 (10,407)	0,17 **(**5,930)	**Hedges' g**
95 %-KI	-19,53; 25,82	-12,75; 13,09	0,26 [-0,872; 1,401] 0,6484
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	5,00 (25,166)	4,58 (28,079)	**LS MD** 4,29 [-15,962; 24,542] 0,6853
LS MW (SE)	1,47 (8,937)	5,76 (5,147)	**Hedges' g**
95 %-KI	-18,00; 20,94	-5,45; 16,97	-0,01 [-1,146; 1,117] 0,9802
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
MW (SD)	14,38 (13,901)	14,58 (26,753)	**LS MD** 8,19 [-12,622; 29,008] 0,4553
LS MW (SE)	8,39 (9,151)	16,58 (5,229)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,55; 28,32	5,19; 27,97	0,01 [-1,124; 1,14] 0,9889
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-16,88 (13,750)	1,46 (17,005)	**LS MD** 15,08 [-0,816; 30,973] 0,0877
LS MW (SE)	-14,43 (6,983)	0,64 (3,985)	**Hedges' g**
95 %-KI	-29,65; 0,78	-8,04; 9,33	1,06 [-0,149; 2,267] 0,0856

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-0,70 (14,745)	5,59 (18,448)	3,98 [-11,727; 19,686] 0,6284
LS MW (SE)	1,03 (6,930)	5,01 (3,989)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,07; 16,13	-3,68; 13,70	0,34 [-0,804; 1,475] 0,5639
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	12,79 (23,126)	-4,65 (12,340)	-9,12 [-26,348; 8,111] 0,3201
LS MW (SE)	6,55 (7,435)	-2,57 (4,080)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,65; 22,75	-11,46; 6,32	-1,08 [-2,288; 0,133] 0,081
Zu Tag 456: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**5**	**19**	
Veränderung des PedsQL (Patienten)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	12,79 (23,126)	-4,15 (13,139)	-8,41 [-25,75; 8,937] 0,3608
LS MW (SE)	6,39 (7,493)	-2,01 (4,122)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,93; 22,72	-11,00; 6,97	-1,01 [-2,214; 0,189] 0,0986

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Analyse, MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten mit Fragebogen ist sehr gering, es zeigten sich dennoch eine klinisch relevante Verbesserung unter Nusinersen im Bereich Schule/Kindergarten zu Tag 274 im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-144 und Abbildung 4-49).

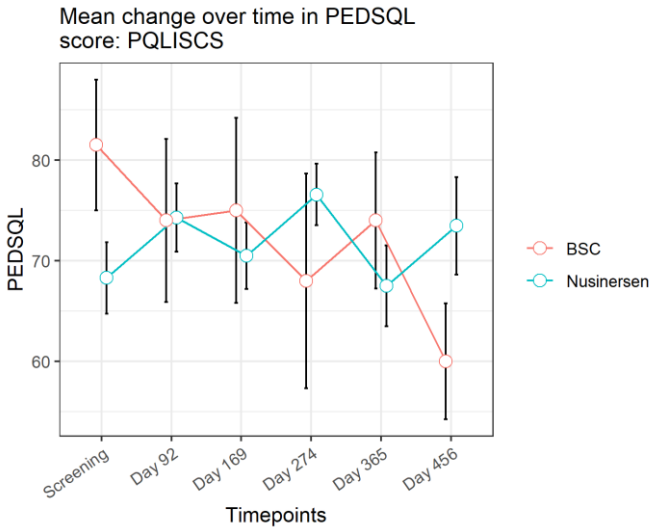


Abbildung 4-49: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA– Schule/Kindergarten (Patienten)“

Tabelle 4-145: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	31	74	-
MW (SD)	33,29 (13,493)	33,91 (15,299)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	31	74	-
MW (SD)	76,69 (17,600)	81,22 (15,323)	
Zu Baseline: Sozialer Bereich			
n	31	74	-
MW (SD)	65,65 (19,354)	65,81 (18,654)	
Zu Baseline: Schule/Kindergarten			
n	22	60	-
MW (SD)	70,68 (18,435)	69,47 (16,026)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
n	31	74	-
MW (SD)	56,66 (11,163)	57,77 (11,708)	
Zu Baseline: Neuromuskuläre Erkrankung			
n	32	74	-
MW (SD)	70,84 (15,253)	69,88 (12,897)	
Zu Baseline: Kommunikation			
n	30	71	-
MW (SD)	68,75 (31,652)	73,30 (27,228)	
Zu Baseline: Möglichkeiten der Familie			
n	32	74	-
MW (SD)	65,62 (21,280)	67,85 (20,719)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
n	32	74	-
MW (SD)	69,69 (15,985)	69,88 (13,006)	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-1,77 (17,298)	-0,94 (13,874)	**LS MD** 1,09 [-4,267; 6,452] 0,6904
LS MW (SE)	-1,95 (2,282)	-0,86 (1,464)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,48; 2,57	-3,76; 2,04	0,06 [-0,364; 0,475] 0,7967
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-2,38 (15,747)	-2,21 (15,882)	**LS MD** 1,1 [-4,727; 6,928] 0,7121
LS MW (SE)	-3,04 (2,476)	-1,94 (1,584)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,95; 1,87	-5,08; 1,20	0,01 [-0,409; 0,43] 0,9612
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
MW (SD)	-3,33 (18,227)	-3,23 (17,039)	**LS MD** -1,21 [-7,165; 4,752] 0,6923
LS MW (SE)	-2,41 (2,538)	-3,61 (1,629)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,44; 2,63	-6,85; -0,38	0,01 [-0,413; 0,425] 0,9772
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-9,55 (15,880)	-2,33 (16,258)	**LS MD** 5,77 [-2,027; 13,576] 0,1509
LS MW (SE)	-8,50 (3,369)	-2,72 (2,055)	**Hedges' g**
95 %-KI	-15,21; -1,79	-6,82; 1,37	0,44 [-0,053; 0,938] 0,0803

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-3,46 (11,984)	-1,84 (10,846)	1,21 [-2,8; 5,214] 0,5563
LS MW (SE)	-3,17 (1,706)	-1,96 (1,095)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,55; 0,22	-4,13; 0,21	0,14 [-0,275; 0,564] 0,5000
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-3,58 (13,617)	-2,12 (13,033)	0,41 [-4,278; 5,098] 0,8643
LS MW (SE)	-2,85 (1,990)	-2,44 (1,301)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,79; 1,10	-5,02; 0,14	0,11 [-0,305; 0,525] 0,6032
Zu Tag 92: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	6,11 (19,320)	-10,86 (27,309)	-17,33 [-26,642; -8,024] **0,0004**
LS MW (SE)	6,37 (3,965)	-10,97 (2,563)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,50; 14,24	-16,05; -5,88	-0,67 **[-1,104; -0,23]** 0,0028
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-3,59 (15,976)	-2,31 (14,708)	2,57 [-3,28; 8,427] 0,3909
LS MW (SE)	-4,50 (2,484)	-1,92 (1,623)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,42; 0,43	-5,14; 1,30	0,08 [-0,331; 0,499] 0,691

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-2,79 (11,956)	-3,23 (10,983)	-1,00 [-4,982; 2,991] 0,6257
LS MW (SE)	-2,4 (1,692)	-3,40 (1,106)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,76; 0,95	-5,59; -1,21	-0,04 [-0,454; 0,376] 0,8534
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	2,5 (21,949)	-0,8 (15,634)	-2,34 [-8,879; 4,19] 0,4835
LS MW (SE)	1,83 (2,782)	-0,51 (1,785)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,69; 7,35	-4,05; 3,03	-0,18 [-0,605; 0,235] 0,3887
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,34 (14,331)	-2,22 (17,001)	2,99 [-3,041; 9,026] 0,3332
LS MW (SE)	-4,36 (2,563)	-1,37 (1,640)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,44; 0,72	-4,62; 1,88	0,01 [-0,412; 0,426] 0,9736
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-1,94 (17,257)	-2,46 (17,530)	-1,62 [-7,729; 4,489] 0,6044
LS MW (SE)	-1,17 (2,602)	-2,79 (1,670)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,34; 3,99	-6,11; 0,52	-0,03 [-0,449; 0,389] 0,8886

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-6,89 (21,377)	-1,34 (16,235)	3,61 [-4,35; 11,563] 0,3772
LS MW (SE)	-5,50 (3,417)	-1,89 (2,119)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,30; 1,31	-6,11; 2,33	0,31 [-0,187; 0,805] 0,2219
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-1,21 (12,165)	-1,57 (11,287)	-0,10 [-4,532; 4,341] 0,9664
LS MW (SE)	-1,40 (1,889)	-1,49 (1,212)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,15; 2,35	-3,90; 0,91	-0,03 [-0,450; 0,388] 0,8850
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-7,90 (12,625)	-2,87 (14,714)	4,69 [-0,762; 10,140] 0,0955
LS MW (SE)	-7,67 (2,314)	-2,98 (1,512)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,25; -3,08	-5,98; 0,02	0,35 [-0,064; 0,771] 0,0972
Zu Tag 169: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	7,50 (30,841)	-1,29 (28,779)	-6,25 [-16,621; 4,126] 0,2416
LS MW (SE)	5,70 (4,419)	-0,54 (2,855)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,07; 14,47	-6,21; 5,12	-0,3 [-0,725; 0,132] 0,1753

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	-3,59 (14,098)	-1,83 (15,715)	**LS MD** 2,84 [-3,183; 8,857] 0,3586
LS MW (SE)	-4,34 (2,555)	-1,50 (1,670)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,41; 0,73	-4,81; 1,81	0,11 [-0,300; 0,530] 0,5879
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-5,46 (12,405)	-2,55 (12,521)	**LS MD** 3,11 [-1,808; 8,036] 0,2184
LS MW (SE)	-5,59 (2,089)	-2,48 (1,366)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,73; -1,45	-5,19; 0,23	0,23 [-0,184; 0,648] 0,2745
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	1,49 (17,766)	0,42 (12,308)	**LS MD** -1,00 [-6,016; 4,020] 0,6974
LS MW (SE)	1,44 (2,136)	0,44 (1,371)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,80; 5,68	-2,27; 3,16	-0,08 [-0,495; 0,344] 0,7235
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-2,58 (10,787)	-4,19 (17,263)	**LS MD** 0,2 [-5,931; 6,329] 0,9336
LS MW (SE)	-3,85 (2,604)	-3,65 (1,666)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,01; 1,32	-6,95; -0,34	-0,1 [-0,522; 0,318] 0,6338

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,58 (18,022)	-2,70 (16,285)	-0,58 [-6,912; 5,756] 0,8584
LS MW (SE)	-2,25 (2,698)	-2,83 (1,732)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,61; 3,10	-6,27; 0,60	-0,01 [-0,426; 0,412] 0,9736
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-7,50 (20,649)	-4,17 (17,735)	0,63 [-7,477; 8,736] 0,8794
LS MW (SE)	-5,56 (3,483)	-4,93 (2,163)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,50; 1,38	-9,24; -0,62	0,18 [-0,316; 0,672] 0,4811
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-1,99 (10,880)	-2,00 (10,032)	-0,19 [-4,109; 3,722] 0,923
LS MW (SE)	-1,87 (1,667)	-2,06 (1,070)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,18; 1,44	-4,19; 0,06	0,00 [-0,421; 0,418] 0,9956
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-7,85 (13,937)	-2,04 (15,222)	4,82 [-0,617; 10,266] 0,0853
LS MW (SE)	-7,15 (2,310)	-2,33 (1,510)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,73; -2,57	-5,32; 0,67	0,39 [-0,029; 0,807] 0,0684

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 274: Kommunikation			
MW (SD)	2,36 (27,804)	-4,09 (30,090)	**LS MD** -5,13 [-15,594; 5,342] 0,3403
LS MW (SE)	1,42 (4,459)	-3,70 (2,882)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,43; 10,27	-9,42; 2,02	-0,22 [-0,645; 0,21] 0,3189
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	-1,09 (17,859)	-1,98 (15,401)	**LS MD** -0,07 [-6,458; 6,315] 0,9825
LS MW (SE)	-1,66 (2,710)	-1,73 (1,771)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,04; 3,71	-5,25; 1,78	-0,05 [-0,469; 0,360] 0,7974
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-5,32 (13,058)	-2,27 (12,932)	**LS MD** 2,61 [-2,302; 7,515] 0,3005
LS MW (SE)	-5,01 (2,083)	-2,41 (1,362)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,15; -0,88	-5,11; 0,29	0,23 [-0,183; 0,649] 0,2719
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-3,64 (17,145)	0,47 (15,309)	**LS MD** 5,08 [-0,574; 10,727] 0,0876
LS MW (SE)	-4,30 (2,405)	0,78 (1,543)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,07; 0,48	-2,28; 3,84	0,26 [-0,164; 0,678] 0,2318

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-4,02 (18,047)	-4,13 (17,315)	1,61 [-5,114; 8,343] 0,642
LS MW (SE)	-5,42 (2,858)	-3,80 (1,828)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,09; 0,25	-7,43; -0,18	-0,01 [-0,426; 0,413] 0,9767
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-7,52 (18,488)	-2,85 (16,377)	3,47 [-2,708; 9,656] 0,2789
LS MW (SE)	-6,68 (2,633)	-3,21 (1,690)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,91; -1,46	-6,56; 0,14	0,27 [-0,149; 0,693] 0,2052
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-5,79 (17,374)	-4,29 (18,773)	-0,01 [-8,325; 8,312] 0,9988
LS MW (SE)	-4,72 (3,572)	-4,73 (2,261)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,85; 2,40	-9,24; -0,22	0,08 [-0,426; 0,588] 0,7552
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-5,16 (12,724)	-1,89 (12,293)	3,06 [-1,875; 7,993] 0,232
LS MW (SE)	-5,03 (2,101)	-1,97 (1,348)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,20; -0,86	-4,65; 0,70	0,26 [-0,16; 0,682] 0,2237

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-9,54 (11,935)	-3,24 (13,740)	5,67 [0,489; 10,852] **0,0357**
LS MW (SE)	-9,12 (2,199)	-3,45 (1,438)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,49; -4,76	-6,30; -0,60	0,47 [0,054; 0,893] 0,0271
Zu Tag 365: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	3,42 (27,456)	-1,79 (30,024)	-2,87 [-13,442; 7,696] 0,5976
LS MW (SE)	1,69 (4,502)	-1,18 (2,909)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,24; 10,63	-6,96; 4,59	-0,18 [-0,604; 0,251] 0,4189
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-3,12 (15,849)	-2,47 (15,739)	2,31 [-3,944; 8,570] 0,4765
LS MW (SE)	-4,30 (2,655)	-1,98 (1,735)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,56; 0,97	-5,42; 1,46	0,04 [-0,374; 0,456] 0,8467
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-6,78 (10,567)	-2,95 (12,229)	3,86 [-0,784; 8,496] 0,1104
LS MW (SE)	-6,79 (1,969)	-2,94 (1,287)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,70; -2,89	-5,49; -0,38	0,32 [-0,094; 0,740] 0,1291

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-4,29 (14,786)	0,46 (13,809)	**LS MD** 5,21 [0,198; 10,224] 0,06
LS MW (SE)	-4,61 (2,134)	0,60 (1,369)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,84; -0,37	-2,11; 3,32	0,33 [-0,088; 0,756] 0,1208
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-5,81 (14,858)	-3,72 (15,387)	**LS MD** 4,03 [-2,168; 10,238] 0,2364
LS MW (SE)	-7,29 (2,635)	-3,26 (1,686)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,52; -2,07	-6,60; 0,08	0,14 [-0,284; 0,555] 0,5261
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
MW (SD)	-6,65 (20,581)	-2,12 (16,623)	**LS MD** 2,77 [-3,583; 9,127] 0,417
LS MW (SE)	-5,45 (2,707)	-2,67 (1,738)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,82; -0,08	-6,12; 0,77	0,25 [-0,169; 0,673] 0,2400
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
MW (SD)	-10,00 (17,970)	-1,78 (15,128)	**LS MD** 7,04 [-0,657; 14,733] 0,0783
LS MW (SE)	-9,15 (3,325)	-2,11 (2,057)	**Hedges' g**
95 %-KI	-15,81; -2,49	-6,23; 2,01	0,51 [-0,059; 1,076] 0,0788

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-6,27 (11,274)	-1,26 (10,756)	4,93 [0,751; 9,102] **0,0299**
LS MW (SE)	-6,20 (1,778)	-1,27 (1,141)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,73; -2,67	-3,54; 0,99	0,46 [0,032; 0,880] 0,0352
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-9,24 (10,731)	-2,56 (13,680)	6,24 [1,057; 11,421] **0,0266**
LS MW (SE)	-8,94 (2,199)	-2,70 (1,438)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,30; -4,57	-5,55; 0,15	0,51 [0,094; 0,936] 0,0164
Zu Tag 456: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	2,78 (26,868)	-1,64 (28,470)	-0,15 [-10,099; 9,798] 0,8428
LS MW (SE)	-0,42 (4,238)	-0,57 (2,739)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,83; 7,99	-6,00; 4,87	-0,16 [-0,584; 0,271] 0,4720
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-2,54 (13,654)	-0,11 (16,820)	3,46 [-2,899; 9,821] 0,3072
LS MW (SE)	-3,29 (2,699)	0,17 (1,764)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,64; 2,07	-3,33; 3,67	0,15 [-0,264; 0,567] 0,4741

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung des PedsQL (Eltern)			
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-6,74 (10,241)	-1,92 (12,544)	5,08 [0,246; 9,915] **0,0492**
LS MW (SE)	-6,96 (2,052)	-1,88 (1,341)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,03; -2,89	-4,54; 0,78	0,4 [-0,016; 0,821] 0,0593

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl Patienten mit Analyse, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Für die „Veränderung zu Baseline PedsQL beurteilt durch die Eltern" zeigte sich bei Typ 2 SMA-SMA-Patienten ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen in Bezug auf die Kommunikation an Tag 92 (Tabelle 4-145 und Abbildung 4-50). Ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen versus BSC zeigte sich zudem im Bereich der Neuromuskulären Erkrankung und im Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0 sowie Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) (Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-53). Hier wiesen Nusinersen-Patienten eine signifikante Verbesserung auf.

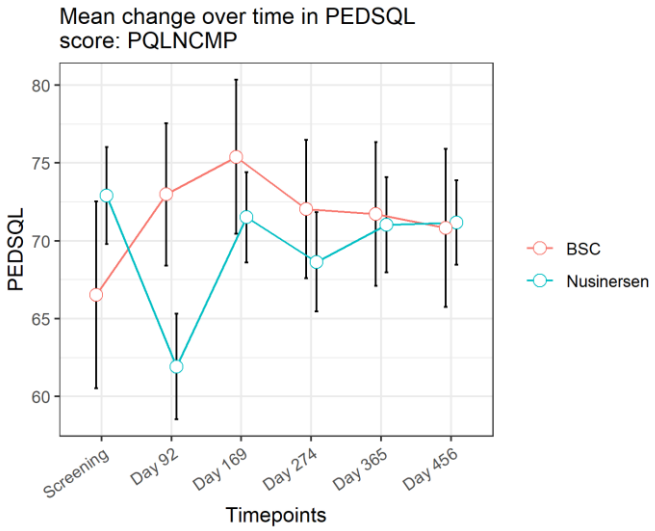


Abbildung 4-50: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Kommunikation (Eltern)“

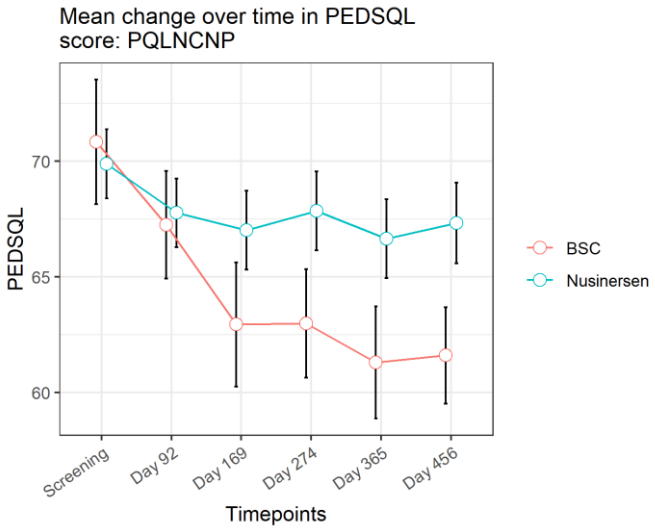


Abbildung 4-51: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Neuromuskuläre Erkrankung (Eltern)“

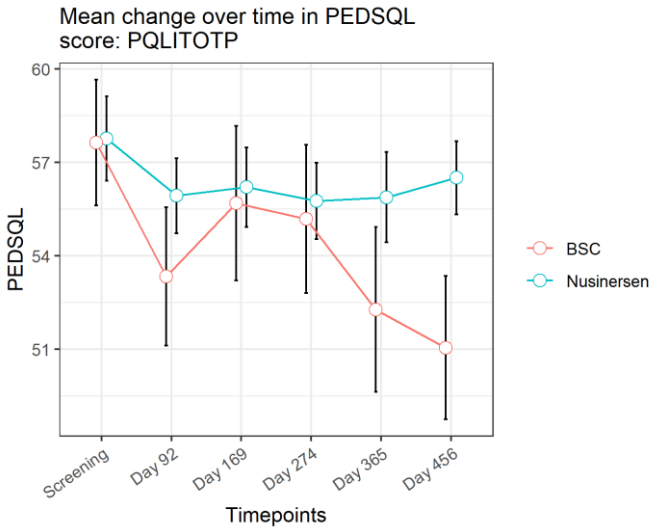


Abbildung 4-52: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0 (Eltern)“

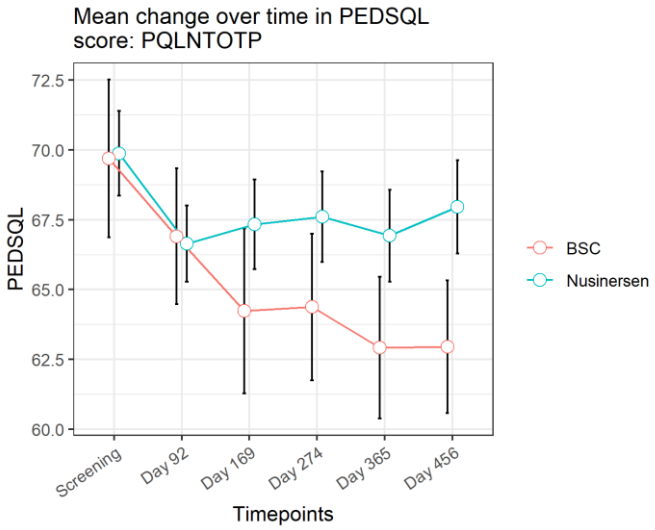


Abbildung 4-53: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 2 SMA – Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module) (Eltern)“

4.3.1.3.1.5.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-146: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA) **Rücklaufquote PedsQL Patienten** **BSC: N = 3** **Nusinersen: N = 2**							
CHERISH	**Behandlungs-gruppe**	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Emotionaler Bereich	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Sozialer Bereich	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Schule / Kindergarten	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Gesamtscore	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)
Kommunikation	BSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nusinersen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Möglichkeiten der Familie	BSC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nusinersen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamtscore	BSC	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)
	Nusinersen	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (33)	0 (0)

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie nach erfolgten Wirksamkeitsnachweis beträgt die Rücklaufquote nicht für jede Subskala mindestens 70 % (Tabelle 4-146). Die Ergebnisse werden dennoch als relevant betrachtet.

Tabelle 4-147: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA) **Rücklaufquote PedsQL Eltern** **BSC: N= 10** **Nusinersen: N= 10**							
CHERISH	**Behandlungs-gruppe**	**Baseline n (%)**	**Tag 92 n (%)**	**Tag 169 n (%)**	**Tag 274 n (%)**	**Tag 365 n (%)**	**Tag 456 n (%)**
Domänen PedsQL 4.0							
Körperlicher Bereich	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Emotionaler Bereich	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Sozialer Bereich	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Schule / Kindergarten	BSC	8 (80)	7 (70)	7 (70)	8 (80)	8 (80)	6 (60)
	Nusinersen	7 (70)	6 (60)	7 (70)	7 (70)	6 (60)	5 (50)
Gesamtscore	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Domänen PedsQL 3.0							
Neuromuskuläre Erkrankung des Kindes	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Kommunikation	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Möglichkeiten der Familie	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)
Gesamtscore	BSC	10 (100)	9 (90)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	8 (80)
	Nusinersen	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90)	7 (70)

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die Rücklaufquote betrug mindestens 70 % (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Patienten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Veränderung zu Baseline PedsQL (Patienten)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	3	2	-
MW (SD)	47,92 (3,608)	49,11 (18,940)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	3	2	-
MW (SD)	80 (17,321)	95 (7,071)	
Zu Baseline: Sozialer Bereich			
n	3	2	-
MW (SD)	76,67 (25,166)	75,00 (7,071)	
Zu Baseline: Schule/Kindergarten			
n	3	2	-
MW (SD)	80 (10,000)	85 (21,213)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
n	3	2	-
MW (SD)	68,12 (8,230)	73,17 (10,271)	
Zu Baseline: Neuromuskuläre Erkrankung			
n	3	2	-
MW (SD)	72,55 (4,493)	70,59 (16,638)	
Zu Baseline: Kommunikation			
n	0	0	-
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	
Zu Baseline: Möglichkeiten der Familie			
n	0	0	-
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
n	3	2	-
MW (SD)	72,55 (4,493)	70,59 (16,638)	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-16,67 (13,010)	7,14 (10,102)	12,8 [-12,699; 38,305] 0,5051
LS MW (SE)	-14,03 (6,501)	1,23 (9,941)	**Hedges' g**
95 %-KI	-96,64; 68,57	-127,55; 125,08	1,43 [-1,198; 4,056] 0,2864
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-13,33 (11,547)	-5,00 (7,071)	2,5 [-33,839; 38,839] 0,9147
LS MW (SE)	-10,75 (8,058)	-8,25 (13,321)	**Hedges' g**
95 %-KI	-113,14; 91,64	-177,50; 161,00	0,59 [-1,368; 2,547] 0,5548
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-6,67 (15,275)	5,00 (7,071)	-10 [-47,188; 27,188] 0,6912
LS MW (SE)	-1,30 (6,834)	-11,30 (14,447)	**Hedges' g**
95 %-KI	-88,14; 85,54	-194,86; 172,26	0,65 [-1,343; 2,636] 0,5242
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-16,67 (11,547)	5,00 (7,071)	39,5 [33,38; 45,62] 0,0502
LS MW (SE)	-21,35 (1,441)	18,15 (2,340)	**Hedges' g**
95 %-KI	-39,66; -3,04	-11,59; 47,89	1,53 [-1,198; 4,266] 0,2712

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-13,77 (5,020)	2,92 (4,122)	20,74 [0,84; 40,632] 0,2898
LS MW (SE)	-15,15 (4,067)	5,59 (7,382)	**Hedges' g**
95 %-KI	-66.82; 36.53	-88.20; 88,75	2,56 [-1,323; 6,442] 0,1963
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-7,84 (1,698)	0,00 (4,159)	9,59 [5,839; 13,346] 0,1254
LS MW (SE)	-8,20 (0,949)	1,39 (1,466)	**Hedges' g**
95 %-KI	-20,26; 3,85	-17,24; 20,02	2,06 [-1,24; 5,354] 0,2214
Zu Tag 92: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-7,84 (1,698)	0,00 (4,159)	**LS MD** 9,59 [5,839; 13,346] 0,1254
LS MW (SE)	-8,20 (0,949)	1,39 (1,466)	**Hedges' g**
95 %-KI	-20,26; 3,85	-17,24; 20,02	2,06 [-1,24; 5,354] 0,2214
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-22,92 (9,547)	7,14 (10,102)	**LS MD** 31,83 [-4,7; 68,359] 0,3372
LS MW (SE)	-23,62 (10,091)	8,20 (13,088)	**Hedges' g**
95 %-KI	-151,84; 104,59	-158,10; 174,50	2,25 [-1,267; 5,758] 0,2102
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-16,67 (30,551)	0,00 (0,000)	**LS MD** 55 [11,393; 98,607] 0,2447
LS MW (SE)	-23,42 (9,312)	8,41 (14,240)	**Hedges' g**
95 %-KI	-141.75; 94.90	-172.53; 189.35	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
MW (SD)	-20 (30)	10 (0)	**LS MD** -30 [-67,188; 7,188] 0,359
LS MW (SE)	-5,30 (6,834)	-35,30 (14,447)	**Hedges' g**
95 %-KI	-92.14; 81.54	-218.86; 148.26	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-13,33 (15,275)	-5,00 (21,213)	14 [-59,441; 87,441] 0,7724
LS MW (SE)	-15,2 (17,296)	-1,2 (28,085)	**Hedges' g**
95 %-KI	-234,97; 204,57	-358,05; 355,65	0,35 [-1,502; 2,196] 0,7132
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-18,84 (17,705)	2,92 (7,197)	18,95 [-67,858; 105,755] 0,7426
LS MW (SE)	-18,41 (17,744)	0,54 (32,206)	**Hedges' g**
95 %-KI	-243,87; 207,06	-408.68; 409.75	1,05 [-1,23; 3,334] 0,3662
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-4,90 (1,698)	13,24 (18,718)	22,33 [11,696; 32,965] 0,1517
LS MW (SE)	-5,63 (2,688)	16,70 (4,154)	**Hedges' g**
95 %-KI	-39,78; 28,52	-36.08; 69.48	1,21 [-1,209; 3,631] 0,3269
Zu Tag 169: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-4,90 (1,698)	13,24 (18,718)	**LS MD** 22,33 [11,696; 32,965] 0,1517
LS MW (SE)	-5,63 (2,688)	16,70 (4,154)	**Hedges' g**
95 %-KI	-39,78; 28,52	-36,08; 69,48	1,21 [-1,209; 3,631] 0,3269
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-12,50 (10,825)	13,39 (1,263)	**LS MD** 13,34 [12,647; 14,026] **0,0168**
LS MW (SE)	-9,37 (0,176)	3,96 (0,269)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,60; -7,14	0,55; 7,38	2,12 [-1,249; 5,495] 0,2171
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-28,33 (23,629)	-5,00 (7,071)	**LS MD** 51,25 [40,348; 62,152] 0,0688
LS MW (SE)	-38,58 (2,418)	12,68 (3,996)	**Hedges' g**
95 %-KI	-69,29; -7,86	-38,10; 63,45	0,86 [-1,271; 2,992] 0,4288

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-1,67 (18,930)	5,00 (7,071)	-15 [-45,99; 15,99] 0,5168
LS MW (SE)	3,75 (5,695)	-11,15 (12,039)	**Hedges' g**
95 %-KI	-68,62; 76,12	-164,22; 141,72	0,3 [-1,532; 2,138] 0,746
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-3,33 (15,275)	5,00 (35,355)	49 [36,76; 61,24] 0,0807
LS MW (SE)	-14,70 (2,883)	34,30 (4,681)	**Hedges' g**
95 %-KI	-51,33; 21,93	-25,18; 93,78	0,25 [-1,568; 2,075] 0,7851
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-11,59 (7,635)	5,09 (7,197)	18,09 [-7,9; 44,079] 0,4027
LS MW (SE)	-12,40 (5,313)	5,69 (9,642)	**Hedges' g**
95 %-KI	-79,90; 55,10	-116,83; 128,21	1,62 [-1,201; 4,44] 0,2604
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-6,37 (3,701)	17,65 (24,957)	27,76 [7,743; 47,778] 0,2244
LS MW (SE)	-6,88 (5,060)	20,88 (7,819)	**Hedges' g**
95 %-KI	-71,17; 57,40	-78,47; 120,23	1,19 [-1,212; 3,585] 0,3322

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 274: Kommunikation			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	**LS MD** NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-7,12 (4,912)	17,65 (24,957)	**LS MD** 27,73 [3,905; 51,547] 0,263
LS MW (SE)	-7,44 (6,021)	20,29 (9,305)	**Hedges' g**
95 %-KI	-83,94; 69,06	-97,94; 138,51	1,2 [-1,21; 3,618] 0,3283
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-5,21 (10,045)	-4,46 (NA)	**LS MD** -3,57 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	-4,13 (NA)	-7,70 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-10 (0)	0 (NA)	10 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	-10 (NA)	0 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	1,67 (16,073)	10,00 (NA)	-15 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	7,5 (NA)	-7,5 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-16,67 (15,275)	0 (NA)	30 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	-20 (NA)	10 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-7,25 (5,471)	-0,69 (NA)	-20,16 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	-0,57 (NA)	-20,73 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	3	2	
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-1,47 (15,907)	14,71 (NA)	-133,82 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	36,03 (NA)	-97,79 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-1,02 (16,659)	14,71 (NA)	-140,59 [NA; NA] NA
LS MW (SE)	38,06 (NA)	-102,53 (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	3	2	
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**3**	**2**	
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	**Hedges' g**
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	NA [NA; NA] NA

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation); NA = not available, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl Patienten mit Analyse, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Die Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten mit Fragebogen ist sehr gering, dennoch zeigten sich signifikante Effekte im körperlichen Bereich zugunsten von Nusinersen (Tabelle 4-148 und Abbildung 4-54).

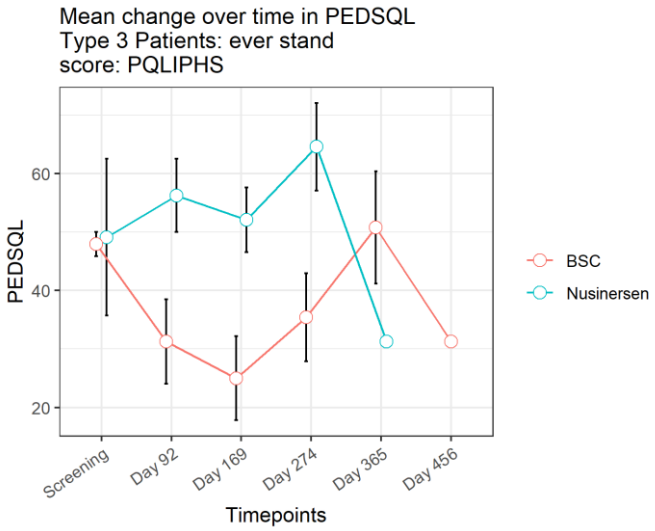


Abbildung 4-54: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Körperlicher Bereich (Patienten)“

Tabelle 4-149: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline PedsQL bei Typ 3 SMA – Beurteilung durch die Eltern“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
Zu Baseline: Körperlicher Bereich			
n	10	10	-
MW (SD)	37,50 (10,312)	35,62 (12,255)	
Zu Baseline: Emotionaler Bereich			
n	10	10	-
MW (SD)	85,5 (12,572)	80,5 (12,791)	
Zu Baseline: Sozialer Bereich			
n	10	10	-
MW (SD)	68,5 (11,068)	56,0 (8,433)	
Zu Baseline: Schule/Kindergarten			
n	8	7	-
MW (SD)	74,58 (22,374)	67,14 (22,663)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
n	10	10	-
MW (SD)	61,96 (6,427)	55,41 (9,729)	
Zu Baseline: Neuromuskuläre Erkrankung			
n	10	10	-
MW (SD)	77,35 (9,510)	72,21 (9,741)	
Zu Baseline: Kommunikation			
n	10	10	-
MW (SD)	76,67 (30,882)	67,50 (28,450)	
Zu Baseline: Möglichkeiten der Familie			
n	10	10	-
MW (SD)	70 (26,977)	72 (20,710)	
Zu Baseline: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
n	10	10	-
MW (SD)	75,8 (10,141)	71,6 (10,178)	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 92: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,72 (19,773)	2,19 (6,759)	2,65 [-8,245; 13,536] 0,6432
LS MW (SE)	-1,58 (3,914)	1,07 (3,914)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,87; 6,72	-7,23; 9,37	0,32 [-0,565; 1,201] 0,4805
Zu Tag 92: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-8,42 (12,058)	-3,50 (14,152)	3,58 [-8,031; 15,188] 0,5588
LS MW (SE)	-7,80 (4,139)	-4,22 (4,139)	**Hedges' g**
95 %-KI	-16,57; 0,98	-12,99; 4,55	0,36 [-0,527; 1,244] 0,4273
Zu Tag 92: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-1,85 (16,588)	5,50 (11,891)	-1,8 [-15,494; 11,901] 0,7053
LS MW (SE)	2,72 (4,498)	0,92 (4,498)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,82; 12,25	-8,61; 10,46	0,49 [-0,405; 1,381] 0,284
Zu Tag 92: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-9,76 (8,683)	-0,28 (5,813)	4,8 [-1,925; 11,531] 0,1953
LS MW (SE)	-7,6 (2,192)	-2,8 (2,390)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,56; -2,64	-8,20; 2,61	1,17 [-0,043; 2,391] 0,0587

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-4,48 (11,068)	0,90 (4,957)	3,99 [-3,183; 11,167] 0,3019
LS MW (SE)	-3,78 (2,488)	0,22 (2,488)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,05; 1,50	-5,06; 5,49	0,6 [-0,3; 1,502] 0,1911
Zu Tag 92: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-7,41 (8,303)	1,18 (7,029)	6,61 [-0,495; 13,724] 0,0994
LS MW (SE)	-6,45 (2,497)	0,17 (2,497)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,74; -1,16	-5,13; 5,46	1,07 [0,117; 2,02] 0,0277
Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	0,29 (12,670)	0,83 (21,677)	-2,34 [-16,438; 11,766] 0,7513
LS MW (SE)	1,62 (5,05)	-0,71 (5,05)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,08; 12,33	-11,42; 9,99	0,03 [-0,847; 0,906] 0,9478
Zu Tag 92: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	0,06 (10,632)	-4,50 (9,265)	-4,64 [-12,31; 3,03] 0,265
LS MW (SE)	0,13 (2,762)	-4,51 (2,762)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,72; 5,99	-10,36; 1,35	-0,44 [-1,327; 0,452] 0,3348

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	10	10	
Zu Tag 92: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-5,03 (6,383)	0,00 (7,180)	**LS MD** 3,34 [-2,701; 9,374] 0,3094
LS MW (SE)	-4,17 (2,14)	-0,83 (2,14)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,70; 0,37	-5,36; 3,71	0,71 [-0,201; 1,62] 0,1265
Zu Tag 169: Körperlicher Bereich			
MW (SD)	-1,05 (16,801)	1,56 (10,338)	**LS MD** 1,29 [-11,034; 13,618] 0,8173
LS MW (SE)	-0,28 (4,43)	1,01 (4,43)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,67; 9,11	-8,38; 10,40	0,18 [-0,7; 1,058] 0,6896
Zu Tag 169: Emotionaler Bereich			
MW (SD)	-6,32 (18,236)	0,00 (12,693)	**LS MD** 2,78 [-9,673; 15,242] 0,6722
LS MW (SE)	-4,52 (4,441)	-1,74 (4,441)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,94; 4,90	-11,15; 7,68	0,39 [-0,501; 1,272] 0,394
Zu Tag 169: Sozialer Bereich			
MW (SD)	-1,61 (19,571)	3,00 (7,528)	**LS MD** -2,84 [-17,011; 11,324] 0,6791
LS MW (SE)	2,09 (4,652)	-0,76 (4,652)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,78; 11,95	-10,62; 9,10	0,3 [-0,585; 1,18] 0,5087

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 169: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-5,00 (20,161)	5,71 (14,620)	4,74 [-8,813; 18,294] 0,5086
LS MW (SE)	-2,01 (4,808)	2,73 (4,808)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,73; 8,70	-7,98; 13,44	0,57 [-0,507; 1,646] 0,2999
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-3,00 (12,934)	2,17 (6,182)	4,06 [-5,072; 13,198] 0,4055
LS MW (SE)	-2,49 (3,168)	1,58 (3,168)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,20; 4,23	-5,14; 8,29	0,49 [-0,404; 1,382] 0,2831
Zu Tag 169: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-0,95 (8,580)	1,32 (10,081)	3,57 [-5,556; 12,693] 0,4592
LS MW (SE)	-1,65 (3,204)	1,91 (3,204)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,45; 5,14	-4,88; 8,71	0,23 [-0,648; 1,112] 0,6052
Zu Tag 169: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	3,33 (14,272)	-9,17 (14,933)	-13,13 [-26,389; 0,123] 0,0709
LS MW (SE)	3,40 (4,747)	-9,74 (4,747)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,67; 13,46	-19,80; 0,33	-0,82 [-1,741; 0,102] 0,0812

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	10	10	
Zu Tag 169: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	4,21 (11,499)	-5,00 (7,817)	-9,33 [-18,426; -0,24] 0,063
LS MW (SE)	4,34 (3,275)	-4,99 (3,275)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,60; 11,28	-11,93; 1,95	-0,9 [-1,827; 0,033] 0,0586
Zu Tag 169: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	0,62 (7,550)	-1,20 (8,651)	-1,39 [-9,335; 6,549] 0,7362
LS MW (SE)	0,42 (2,814)	-0,98 (2,814)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,55; 6,38	-6,94; 4,99	-0,21 [-1,094; 0,665] 0,6324
Zu Tag 274: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	1,88 (16,483)	-0,31 (8,392)	-3,3 [-14,733; 8,126] 0,5789
LS MW (SE)	2,43 (4,107)	-0,87 (4,107)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,27; 11,14	-9,58; 7,84	-0,16 [-1,038; 0,718] 0,7207
Zu Tag 274: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-9,0 (15,239)	-3,5 (17,646)	1,93 [-10,697; 14,549] 0,7688
LS MW (SE)	-7,21 (4,5)	-5,29 (4,5)	**Hedges' g**
95 %-KI	-16,75; 2,33	-14,83; 4,25	0,32 [-0,564; 1,203] 0,4784

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 274: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	2,5 (17,834)	9,0 (9,944)	2,68 [-12,611; 17,972] 0,7356
LS MW (SE)	4,41 (5,021)	7,09 (5,021)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,23; 15,05	-3,55; 17,73	0,43 [-0,458; 1,32] 0,3419
Zu Tag 274: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-4,79 (20,245)	4,76 (17,962)	6,21 [-11,127; 23,553] 0,4971
LS MW (SE)	-3,23 (5,993)	2,98 (6,414)	**Hedges' g**
95 %-KI	-16,42; 9,96	-11,14; 17,10	0,47 [-0,565; 1,501] 0,3748
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-1,07 (13,252)	2,11 (5,758)	2,34 [-6,308; 10,996] 0,6027
LS MW (SE)	-0,65 (3)	1,70 (3)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,01; 5,71	-4,66; 8,06	0,3 [-0,585; 1,181] 0,5081
Zu Tag 274: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-3,24 (9,244)	0 (10,165)	3,52 [-5,862; 12,91] 0,4724
LS MW (SE)	-3,38 (3,296)	0,14 (3,296)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,37; 3,61	-6,84; 7,13	0,32 [-0,564; 1,202] 0,4792

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 274: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	0,83 (26,484)	-14,17 (28,342)	-19,25 [-41,048; 2,552] 0,1028
LS MW (SE)	2,96 (7,807)	-16,29 (7,807)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,59; 19,51	-32,84; 0,26	-0,52 [-1,419; 0,371] 0,2514
Zu Tag 274: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	-2,5 (13,385)	-8,5 (14,152)	-5,94 [-18,429; 6,552] 0,3653
LS MW (SE)	-2,53 (4,498)	-8,47 (4,498)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,07; 7,00	-18,00; 1,07	-0,42 [-1,306; 0,471] 0,3573
Zu Tag 274: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-2,6 (9,419)	-3,4 (9,924)	-0,28 [-9,513; 8,956] 0,9537
LS MW (SE)	-2,86 (3,272)	-3,14 (3,272)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,80; 4,08	-10,08; 3,80	-0,08 [-0,956; 0,798] 0,8595
Zu Tag 365: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-0,31 (17,334)	5,26 (9,643)	3,72 [-7,077; 14,512] 0,5239
LS MW (SE)	0,64 (3,879)	4,36 (3,879)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,58; 8,87	-3,86; 12,58	0,38 [-0,506; 1,267] 0,4001

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 365: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-9,50 (14,804)	-4,02 (15,783)	1,62 [-9,876; 13,123] 0,7761
LS MW (SE)	-7,59 (4,1)	-5,97 (4,1)	**Hedges' g**
95 %-KI	-16,28; 1,10	-14,66; 2,73	0,34 [-0,541; 1,228] 0,4469
Zu Tag 365: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-0,50 (19,784)	3,38 (13,334)	-7,33 [-23,921; 9,258] 0,4051
LS MW (SE)	5,16 (5,447)	-2,17 (5,447)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,38; 16,71	-13,71; 9,38	0,22 [-0,659; 1,1] 0,6235
Zu Tag 365: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	0,42 (15,164)	4,17 (6,972)	0,25 [-12,218; 12,725] 0,969
LS MW (SE)	1,92 (4,081)	2,17 (4,737)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,18; 11,01	-8,39; 12,72	0,28 [-0,783; 1,348] 0,6033
Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
			LS MD
MW (SD)	-2,58 (12,989)	2,60 (7,702)	2,88 [-6,924; 12,693] 0,5849
LS MW (SE)	-1,46 (3,401)	1,42 (3,401)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,67; 5,75	-5,79; 8,63	0,46 [-0,427; 1,355] 0,3074

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 365: Neuromuskuläre Erkrankung			
			LS MD
MW (SD)	-7,65 (9,576)	-1,58 (7,617)	6,36 [-2,23; 14,943] 0,1802
LS MW (SE)	-7,83 (3,015)	-1,47 (3,015)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,22; -1,44	-7,86; 4,92	0,67 [-0,235; 1,578] 0,1467
Zu Tag 365: Kommunikation			
			LS MD
MW (SD)	1,67 (18,342)	-4,91 (30,216)	-11,71 [-30,29; 6,875] 0,2394
LS MW (SE)	4,26 (6,654)	-7,45 (6,654)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,85; 18,36	-21,56; 6,65	-0,25 [-1,133; 0,629] 0,575
Zu Tag 365: Möglichkeiten der Familie			
			LS MD
MW (SD)	0,00 (15,275)	-5,84 (16,318)	-5,64 [-17,974; 6,699] 0,3900
LS MW (SE)	-0,08 (4,443)	-5,72 (4,443)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,50; 9,34	-15,13; 3,70	-0,35 [-1,239; 0,531] 0,4335
Zu Tag 365: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
			LS MD
MW (SD)	-5,0 (8,069)	-2,7 (9,477)	1,85 [-6,678; 10,386] 0,6811
LS MW (SE)	-4,78 (3,023)	-2,93 (3,023)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,19; 1,63	-9,34; 3,48	0,25 [-0,63; 1,131] 0,5769

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 456: Körperlicher Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-0,48 (17,010)	0,11 (5,942)	-0,56 [-12,077; 10,957] 0,7616
LS MW (SE)	0,14 (4,139)	-0,42 (4,139)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,63; 8,92	-9,19; 8,36	0,04 [-0,832; 0,921] 0,9207
Zu Tag 456: Emotionaler Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-11,22 (20,420)	-8,33 (13,799)	-1,48 [-15,512; 12,545] 0,6858
LS MW (SE)	-9,06 (5,002)	-10,54 (5,002)	**Hedges' g**
95 %-KI	-19,66; 1,55	-21,14; 0,06	0,16 [-0,719; 1,037] 0,7229
Zu Tag 456: Sozialer Bereich			
			LS MD
MW (SD)	-2,82 (15,239)	10,66 (12,781)	10,19 [-6,218; 26,603] 0,2639
LS MW (SE)	-1,30 (5,388)	8,89 (5,388)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,72; 10,12	-2,53; 20,32	0,92 [-0,014; 1,85] 0,0536
Zu Tag 456: Schule/Kindergarten			
			LS MD
MW (SD)	-8,61 (20,150)	1,67 (9,129)	5,49 [-11,542; 22,527] 0,5475
LS MW (SE)	-6,44 (5,750)	-0,94 (6,319)	**Hedges' g**
95 %-KI	-20,03; 7,16	-15,89; 14,00	0,58 [-0,645; 1,805] 0,3534

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	10	10	
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
MW (SD)	-5,72 (11,179)	0,62 (6,964)	**LS MD** 5,68 [-3,431; 14,789] 0,2891
LS MW (SE)	-5,51 (3,159)	0,16 (3,159)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,21; 1,18	-6,53; 6,86	0,65 [-0,253; 1,558] 0,1577
Zu Tag 456: Neuromuskuläre Erkrankung			
MW (SD)	-8,13 (11,922)	-1,11 (7,775)	**LS MD** 6,69 [-3,666; 17,046] 0,2658
LS MW (SE)	-7,98 (3,636)	-1,29 (3,636)	**Hedges' g**
95 %-KI	-15,69; -0,27	-9,00; 6,42	0,67 [-0,238; 1,575] 0,1486
Zu Tag 456: Kommunikation			
MW (SD)	4,90 (19,025)	-5,99 (26,105)	**LS MD** -16,06 [-32,807; 0,68] 0,1045
LS MW (SE)	7,67 (5,996)	-8,40 (5,996)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,05; 20,38	-21,11; 4,31	-0,46 [-1,347; 0,434] 0,3148
Zu Tag 456: Möglichkeiten der Familie			
MW (SD)	-5,03 (14,650)	-10,57 (14,817)	**LS MD** -5,39 [-18,251; 7,472] 0,4553
LS MW (SE)	-5,15 (4,632)	-10,54 (4,632)	**Hedges' g**
95 %-KI	-14,97; 4,67	-20,36; -0,72	-0,36 [-1,246; 0,525] 0,4249

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 456: Gesamtscore des PedsQL 3.0 (Neuromuscular Module)			
MW (SD)	-6,24 (8,391)	-3,33 (9,644)	**LS MD** 2,64 [-6,469; 11,759] 0,5770
LS MW (SE)	-6,15 (3,23)	-3,51 (3,23)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,00; 0,69	-10,36; 3,34	0,31 [-0,574; 1,192] 0,4931

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl Patienten mit Analyse, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Für die „Veränderung zu Baseline PedsQL beurteilt durch die Eltern" zeigte sich bei Typ 3 SMA-Patienten kein klinisch relevanter Unterschied (Tabelle 4-148).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 ACEND – RCT

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung des Endpunktes „ACEND“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [17]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Domänen: Dieses Bewertungsinstrument wird von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt und evaluiert anhand von 7 Domänen die Erfahrungen der Pflegepersonen mit der neuromuskulären Erkrankung. Aus den folgenden Domänen wird jeweils eine Antwort ausgewählt. Domäne 1– Essen/Körperpflege/Ankleiden (6 Items): (1) Isst Ihr Kind mit den Fingern? (2) Verwendet Ihr Kind zum Essen einen Löffel? (3) Kann Ihr Kind eine Tasse selbstständig heben und trinken? (4) Kann sich Ihr Kind die Hände gründlich waschen? (5) Zieht sich Ihr Kind die Socken und Schuhe selbst aus? (6) Zieht sich Ihr Kind sein Kleid, T-Shirt oder seinen Pullover selbst aus? Domäne 2 – Sitzen/Spielen (5 Items): (7) Kann Ihr Kind 1 – 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (8) Kann Ihr Kind länger als 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (9) Spielt Ihr Kind mit Spielsachen oder Gegenständen? (10) Greift Ihr Kind nach Spielsachen oder Gegenständen und nimmt sie sich? (11) Kann Ihr Kind zu Hause 10 Minuten lang sicher spielen? Domäne 3 – Bewegung (5 Items): (12) Kann sich Ihr Kind auf dem Bett zur Seite drehen/rollen? (13) Kann Ihr Kind aus dem Bett aufstehen und sich wieder hineinbegeben? (14) Kann Ihr Kind von einem Stuhl/von der Couch aufstehen und sich wieder hinsetzen? (15) Kommt Ihr Kind in die Badewanne und wieder heraus? (16) Kommt Ihr Kind ins Auto hinein und wieder heraus? Domäne 4 – Fortbewegung (7 Items): (17) Rollt, rutscht oder krabbelt Ihr Kind am Boden? (18) Geht Ihr Kind und hält sich dabei an Möbeln fest? (19) Kann Ihr Kind 10 Schritte oder mehr gehen? (20) Rutscht, krabbelt und/oder geht Ihr Kind die Treppen hinauf und/oder hinunter? (21) Kann sich Ihr Kind in einem Raum fortbewegen? (22) Kann sich Ihr Kind zwischen Räumen fortbewegen? (23) Kann sich Ihr Kind draußen auf holprigem, unebenem Untergrund fortbewegen? Domäne 5 – Zeit (4 Items): Aufgrund der Erkrankung meines Kindes ... (24) verpasse ich die Arbeit oder soziale Ereignisse oder komme zu spät. (25) kann ich mich nicht um andere Familienmitglieder kümmern. (26) habe ich weniger Zeit für meinen Partner/Ehepartner. (27) fahre ich nicht in den Urlaub. Domäne 6 – Gefühle (9 Items): Aufgrund der Erkrankung meines Kindes ... (28) fühle ich mich überfordert. (29) bin ich gestresst oder traurig. (30) habe ich das Gefühl, dass meine zwischenmenschlichen Beziehungen leiden. (31) habe ich den Eindruck, dass es in meiner Familie zu Spannungen oder Streit kommt. (32) habe ich den Eindruck, dass wir als Familie nur eingeschränkt

Studie	Operationalisierung
	Aktivitäten unternehmen können. (33) habe ich das Gefühl, dass Familienaktivitäten gestört werden. (34) habe ich den Eindruck, dass ich mein Kind nicht zu Ereignissen/Partys mitnehmen konnte. (35) fühle ich mich gefangen/eingesperrt. (36) mache ich mir Sorgen wegen der Schmerzen/Beschwerden meines Kindes. Domäne 7 – Finanzielles (5 Items): (37) Wie stark wirken sich die Arzttermine, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (38) Wie stark wirken sich die Medikamente, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (39) Wie stark wirken sich Extraausgaben für Ihr Kind oder die Pflege Ihres Kindes, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (40) Wie stark wirken sich die Reisekosten für Termine bei Ärzten, die aufgrund der Erkrankung Ihres Kindes erforderlich sind, finanziell aus? (41) Wie stark hat sich die Erkrankung Ihres Kindes auf Ihr Haushaltseinkommen ausgewirkt? (z. B. frei genommen ohne Bezahlung) Scoring: Die einzelnen Items werden auf einer 5- bzw. 6-Punkte-Skala mit einer Gesamtpunktzahl von 0 – 100 bewertet. Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto geringer ist die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten. Erhebungszeitraum: Es wurden die Veränderung von Screening (entspricht Baseline) und an Tag 169 (Monat 6) sowie Tag 456 (Monat 15) erhoben. Folgende Variable wurde ausgewertet: • Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
232SM202 EMBRACE	Endpunkt nicht erhoben
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, LS = least squares, MW = Mittelwert, SMA = Spinale Muskelatrophie	

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 4-151: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ACEND“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.6.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-152: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**42**	**84**
Rücklaufquote ACEND		
Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
Domäne 2 – Sitzen/Spielen		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
Domäne 3 – Bewegung		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
Domäne 4 – Fortbewegung		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
Domäne 5 – Zeit		
Baseline n (%)	42(100)	84(100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	82 (98)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
Domäne 6 – Gefühle		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	82 (98)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**42**	**84**
Rücklaufquote ACEND		
Domäne 7 – Finanzielles		
Baseline n (%)	42 (100)	84 (100)
Tag 169 n (%)	41 (98)	83 (99)
Tag 456 n (%)	34 (81)	65 (77)
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis		

Die Rücklaufquote des ACEND betrug mindestens 70 % (Tabelle 4-152).

Tabelle 4-153: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Baseline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
n	42	84	-
MW (SD)	64,05 (14,623)	62,62 (19,812)	
Zu Baseline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
n	42	84	-
MW (SD)	90 (16,055)	90 (13,397)	
Zu Baseline: Domäne 3 – Bewegung			
n	42	84	-
MW (SD)	21,22 (17,295)	26,33 (22,883)	
Zu Baseline: Domäne 4 – Fortbewegung			
n	42	84	-
MW (SD)	19,50 (9,959)	22,07 (15,773)	
Zu Baseline: Domäne 5 – Zeit			
n	42	84	-
MW (SD)	68,90 (23,324)	72,54 (21,056)	
Zu Baseline: Domäne 6 – Gefühle			
n	42	84	-
MW (SD)	69,18 (20,151)	70,70 (15,986)	
Zu Baseline: Domäne 7 – Finanzielles			
n	42	84	-
MW (SD)	67,26 (22,771)	64,76 (22,520)	
Zu Tag 169: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
			LS MD
MW (SD)	-1,27 (15,477)	2,12 (14,842)	2,81 [-2,215; 7,842] 0,2783
LS MW (SE)	-0,87 (2,088)	1,94 (1,472)	**Hedges’ g**
95 %-KI	-5,01; 3,26	-0,97; 4,85	0,22 [-0,148; 0,595] 0,2377

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 169: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
			LS MD
MW (SD)	-2,00 (17,339)	-1,87 (15,527)	0,4 [-4,706; 5,5] 0,8773
LS MW (SE)	-2,2 (2,120)	-1,8 (1,495)	**Hedges' g**
95 %-KI	-6,40; 2,00	-4,76; 1,16	0,01 [-0,363; 0,378] 0,9675
Zu Tag 169: Domäne 3 – Bewegung			
			LS MD
MW (SD)	-1,52 (15,390)	3,22 (15,555)	6,42 [0,784; 12,05] **0,0286**
LS MW (SE)	-2,62 (2,335)	3,80 (1,643)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,24; 2,01	0,55; 7,05	0,3 [-0,069; 0,676] 0,1103
Zu Tag 169: Domäne 4 – Fortbewegung			
			LS MD
MW (SD)	-1,32 (10,738)	1,45 (10,638)	2,87 [-1,163; 6,912] 0,1684
LS MW (SE)	-1,38 (1,675)	1,50 (1,180)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,69; 1,94	-0,84; 3,83	0,26 [-0,113; 0,63] 0,1731
Zu Tag 169: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	3,49 (16,918)	-0,49 (17,435)	-2,34 [-8,093; 3,406] 0,4307
LS MW (SE)	2,38 (2,386)	0,04 (1,680)	**Hedges' g**
95 %-KI	-2,34; 7,11	-3,29; 3,37	-0,23 [-0,601; 0,142] 0,2267

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	42	84	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 169: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	1,09 (12,890)	-1,01 (13,474)	-1,45 [-6,331; 3,425] 0,5636
LS MW (SE)	0,63 (2,026)	-0,82 (1,429)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,38; 4,64	-3,65; 2,01	-0,16 [-0,528; 0,213] 0,4051
Zu Tag 169: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	-3,01 (14,096)	-1,12 (18,499)	2,06 [-3,99; 8,114] 0,5088
LS MW (SE)	-3,12 (2,514)	-1,06 (1,773)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,10; 1,85	-4,57; 2,45	0,11 [-0,261; 0,48] 0,563
Zu Tag 456: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
			LS MD
MW (SD)	-0,37 (13,83)	5,58 (15,90)	5,49 [0,03; 10,952] 0,069
LS MW (SE)	-0,13 (2,268)	5,36 (1,599)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,62; 4,35	2,19; 8,52	0,39 [0,015; 0,762] 0,0416
Zu Tag 456: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
			LS MD
MW (SD)	-6,43 (17,042)	-0,56 (12,488)	6,01 [1,066; 10,959] **0,0321**
LS MW (SE)	-6,92 (2,055)	-0,91 (1,449)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,99; -2,85	-3,78; 1,96	0,41 [0,038; 0,786] 0,0307

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 456: Domäne 3 – Bewegung			
			LS MD
MW (SD)	-4,19 (19,451)	4,72 (16,490)	10,77 [4,033; 17,502] **0,005**
LS MW (SE)	-4,95 (2,792)	5,82 (1,965)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,48; 0,58	1,93; 9,71	0,51 [0,13; 0,881] 0,0084
Zu Tag 456: Domäne 4 – Fortbewegung			
			LS MD
MW (SD)	-6,48 (9,229)	1,22 (13,994)	9,32 [4,533; 14,105] **0,0004**
LS MW (SE)	-7,31 (1,986)	2,01 (1,399)	**Hedges' g**
95 %-KI	-11,24; -3,38	-0,76; 4,78	0,61 **[0,228; 0,985]** 0,0017
Zu Tag 456: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	-1,65 (15,856)	-3,56 (19,266)	0,26 [-6,124; 6,635] 0,775
LS MW (SE)	-3,19 (2,647)	-2,94 (1,865)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,43; 2,05	-6,63; 0,75	-0,1 [-0,475; 0,266] 0,5817
Zu Tag 456: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	-0,72 (14,413)	0,26 (14,334)	2,5 [-2,481; 7,476] 0,3626
LS MW (SE)	-1,85 (2,068)	0,65 (1,458)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,94; 2,24	-2,24; 3,53	0,07 [-0,303; 0,438] 0,7219

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 456: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	2,40 (11,400)	1,21 (14,467)	-1,72 [-6,904; 3,457] 0,5351
LS MW (SE)	2,64 (2,152)	0,92 (1,517)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,61; 6,90	-2,08; 3,93	-0,09 [-0,458; 0,284] 0,6454

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RULM = Revised Upper Limb Module

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Nach 15 Monaten zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Nusinersen in der Domäne „Fortbewegung", wie auch ein signifikanter Unterschied in der Domäne „Bewegung" (Tabelle 4-153). In Abbildung 4-56 und Abbildung 4-55 ist der Unterschied grafisch dargestellt. Weiter Grafiken aller Domänen befinden sich in Abschnitt Anhang 4-G.

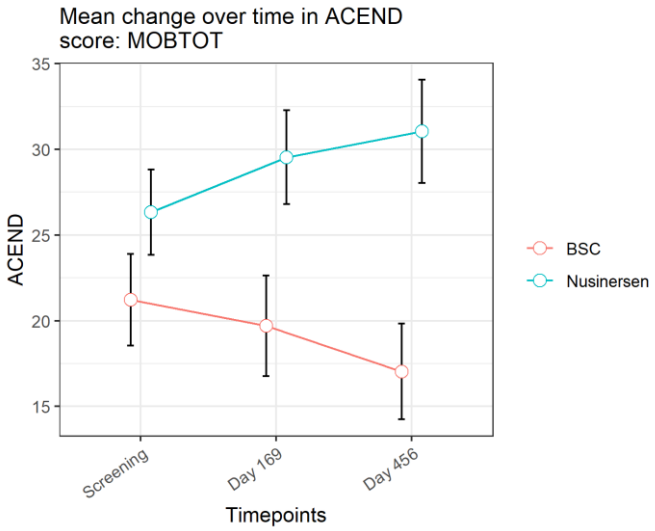


Abbildung 4-55: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND – Bewegung“

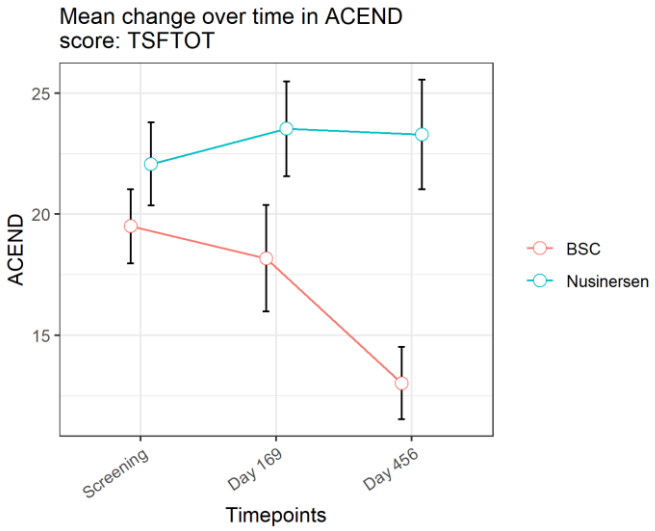


Abbildung 4-56: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND – Fortbewegung“

4.3.1.3.1.6.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-154: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**32**	**74**
Rücklaufquote ACEND		
Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)
Domäne 2 – Sitzen/Spielen		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)
Domäne 3 – Bewegung		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)
Domäne 4 – Fortbewegung		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)
Domäne 5 – Zeit		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)
Domäne 6 – Gefühle		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**32**	**74**
Domäne 7 – Finanzielles		
Baseline n (%)	32 (100)	74 (100)
Tag 169 n (%)	32 (100)	73 (99)
Tag 456 n (%)	26 (81)	58 (81)

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die Rücklaufquote betrug mindestens 70 % (Tabelle 4-154).

Tabelle 4-155: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Baseline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
n	32	74	-
MW (SD)	62,08 (14,683)	60,81 (19,761)	
Zu Baseline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
n	32	74	-
MW (SD)	88,38 (17,579)	89,30 (13,937)	
Zu Baseline: Domäne 3 – Bewegung			
n	32	74	-
MW (SD)	20,98 (17,637)	25,52 (22,404)	
Zu Baseline: Domäne 4 – Fortbewegung			
n	32	74	-
MW (SD)	18,97 (9,247)	20,46 (14,975)	
Zu Baseline: Domäne 5 – Zeit			
n	32	74	-
MW (SD)	66,60 (23,256)	72,38 (20,998)	
Zu Baseline: Domäne 6 – Gefühle			
n	32	74	-
MW (SD)	67,71 (20,226)	71,32 (15,734)	
Zu Baseline: Domäne 7 – Finanzielles			
n	32	74	-
MW (SD)	67,34 (21,849)	64,12 (22,985)	
Zu Tag 169: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
MW (SD)	-0,52 (16,067)	2,45 (15,685)	**LS MD** 2,32 [-3,551; 8,187] 0,4416
LS MW (SE)	-0,06 (2,490)	2,25 (1,627)	**Hedges’ g**
95 %-KI	-5,00; 4,87	-0,97; 5,48	0,19 [-0,229; 0,602] 0,3783

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC** **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 169: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
MW (SD)	-1,88 (19,384)	-1,96 (16,354)	**LS MD** 0,89 [-5,22; 7,004] 0,7757
LS MW (SE)	-2,57 (2,593)	-1,67 (1,694)	**Hedges' g** 0,00 [-0,420; 0,410] 0,9812
95 %-KI	-7,71; 2,58	-5,04; 1,69	
Zu Tag 169: Domäne 3 – Bewegung			
MW (SD)	-3,57 (14,053)	2,45 (15,160)	**LS MD** 7,91 [1,834; 13,994] **0,0124**
LS MW (SE)	-4,87 (2,576)	3,04 (1,680)	**Hedges' g** 0,4 [-0,015; 0,821] 0,059
95 %-KI	-9,98; 0,24	-0,29; 6,37	
Zu Tag 169: Domäne 4 – Fortbewegung			
MW (SD)	-1,09 (11,726)	1,64 (10,476)	**LS MD** 2,47 [-2,165; 7,103] 0,3003
LS MW (SE)	-0,91 (1,966)	1,56 (1,284)	**Hedges' g** 0,25 [-0,167; 0,666] 0,24
95 %-KI	-4,81; 2,99	-0,99; 4,11	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 169: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	3,52 (17,530)	-0,31 (17,966)	-1,27 [-7,798; 5,254] 0,7047
LS MW (SE)	1,71 (2,763)	0,44 (1,801)	**Hedges' g**
95 %-KI	-3,77; 7,19	-3,14; 4,01	-0,21 [-0,628; 0,203] 0,3157
Zu Tag 169: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	0,69 (13,368)	-1,79 (13,327)	-1,59 [-7,125; 3,939] 0,5754
LS MW (SE)	0,06 (2,346)	-1,53 (1,531)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,59; 4,71	-4,57; 1,51	-0,18 [-0,6; 0,231] 0,3838
Zu Tag 169: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	-3,91 (12,683)	-1,13 (19,449)	2,69 [-4,376; 9,76] 0,4583
LS MW (SE)	-3,85 (2,998)	-1,16 (1,958)	**Hedges' g**
95 %-KI	-9,80; 2,10	-5,04; 2,73	0,16 [-0,26; 0,571] 0,4631

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 456: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
			LS MD
MW (SD)	0,32 (14,298)	5,54 (16,318)	4,77 [-1,551; 11,098] 0,1692
LS MW (SE)	0,57 (2,683)	5,34 (1,753)	**Hedges' g**
95 %-KI	-4,75; 5,89	1,87; 8,82	0,33 [-0,088; 0,746] 0,1218
Zu Tag 456: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
			LS MD
MW (SD)	-7,69 (18,824)	-0,55 (12,791)	7,49 [1,726; 13,258] **0,0222**
LS MW (SE)	-8,27 (2,446)	-0,78 (1,598)	**Hedges' g**
95 %-KI	-13,13; -3,42	-3,95; 2,39	0,48 [0,057; 0,897] 0,0259
Zu Tag 456: Domäne 3 – Bewegung			
			LS MD
MW (SD)	-5,55 (18,430)	3,89 (17,017)	11,72 [4,194; 19,239] **0,0055**
LS MW (SE)	-6,62 (3,187)	5,10 (2,078)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,94; -0,30	0,97; 9,22	0,54 [0,116; 0,958] 0,0125

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 456: Domäne 4 – Fortbewegung			
			LS MD
MW (SD)	-5,33 (10,034)	1,30 (13,079)	8,59 [3,375; 13,799] **0,0027**
LS MW (SE)	-6,41 (2,211)	2,18 (1,444)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,79; -2,02	-0,69; 5,04	0,54 [0,116; 0,958] 0,0124
Zu Tag 456: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	0,05 (15,542)	-3,66 (19,727)	-0,71 [-7,987; 6,563] 0,7485
LS MW (SE)	-2,13 (3,080)	-2,85 (2,008)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,24; 3,98	-6,83; 1,14	-0,2 [-0,614; 0,217] 0,3493
Zu Tag 456: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	0,86 (15,322)	-0,76 (13,858)	0,78 [-4,885; 6,449] 0,6979
LS MW (SE)	-0,91 (2,403)	-0,13 (1,569)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,68; 3,86	-3,24; 2,98	-0,11 [-0,527; 0,302] 0,5952

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Tag 456: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	3,13 (12,114)	1,59 (14,730)	-2,49 [-8,417; 3,432] 0,4438
LS MW (SE)	3,69 (2,513)	1,20 (1,642)	**Hedges' g**
95 %-KI	-1,30; 8,67	-2,06; 4,45	-0,11 [-0,524; 0,306] 0,6058

ANCOVA = Analysis of covariance, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigte sich bei Typ 2 SMA-Patienten kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied, jedoch wiesen die Patienten signifikante Verbesserung in den Bereichen Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung nach 15-monatiger Therapie auf (Tabelle 4-155 sowie Abbildung 4-57, Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59).

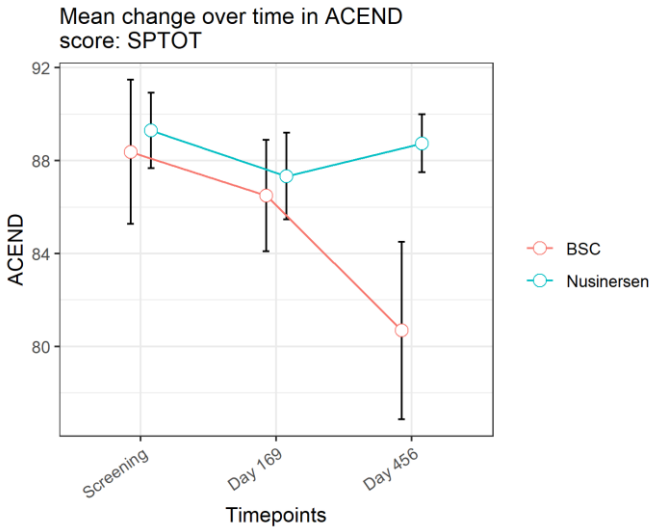


Abbildung 4-57: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Sitzen/Spielen“

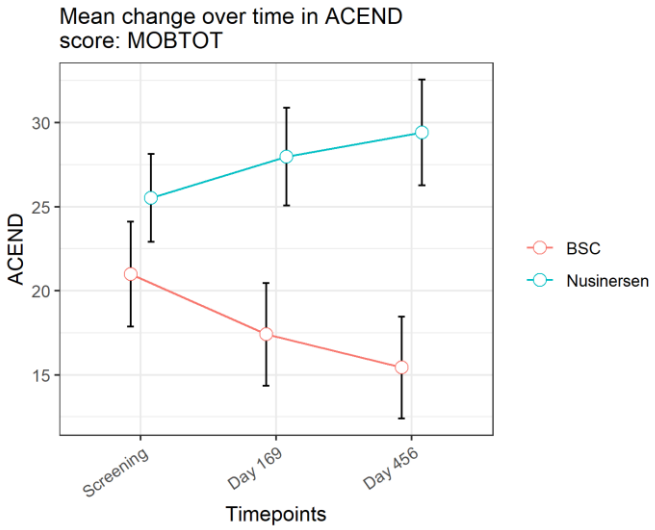


Abbildung 4-58: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Bewegung“

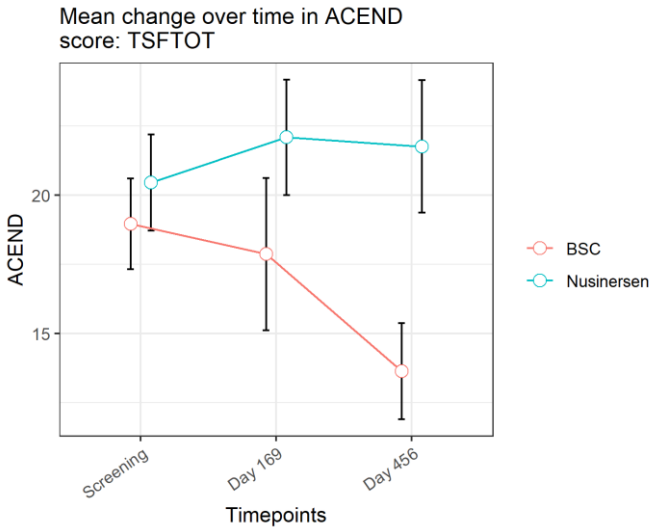


Abbildung 4-59: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA– Fortbewegung“

4.3.1.3.1.6.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-156: CHERISH – Ergebnisse zu „Rücklaufquote ACEND bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen	
	BSC	Nusinersen
N	**10**	**10**
Rücklaufquote ACEND		
Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
Domäne 2 – Sitzen/Spielen		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
Domäne 3 – Bewegung		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
Domäne 4 – Fortbewegung		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
Domäne 5 – Zeit		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)
Domäne 6 – Gefühle		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**	
	BSC	**Nusinersen**
N	**10**	**10**
Domäne 7 – Finanzielles		
Baseline n (%)	10 (100)	10 (100)
Tag 169 n (%)	9 (90)	10 (100)
Tag 456 n (%)	8 (80)	7 (70)

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die Rücklaufquote betrug mindestens 70 % (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-157: CHERISH – Ergebnisse zu „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Veränderung zu Baseline ACEND			
Zu Baseline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
n	10	10	-
MW (SD)	70,33 (13,189)	76,00 (15,055)	
Zu Baseline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
n	10	10	-
MW (SD)	95,2 (8,390)	95,2 (6,746)	
Zu Baseline: Domäne 3 – Bewegung			
n	10	10	-
MW (SD)	22,00 (17,039)	32,29 (26,702)	
Zu Baseline: Domäne 4 – Fortbewegung			
n	10	10	-
MW (SD)	21,2 (12,372)	34,0 (17,205)	
Zu Baseline: Domäne 5 – Zeit			
n	10	10	-
MW (SD)	76,25 (23,162)	73,75 (22,592)	
Zu Baseline: Domäne 6 – Gefühle			
n	10	10	-
MW (SD)	73,89 (20,210)	66,11 (17,945)	
Zu Baseline: Domäne 7 – Finanzielles			
n	10	10	-
MW (SD)	67,0 (26,791)	69,5 (19,069)	
Zu Tag 169: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
MW (SD)	-3,67 (13,918)	-0,33 (5,317)	**LS MD** 2,77 [-6,958; 12,496] 0,5914
LS MW (SE)	-3,31 (3,427)	-0,54 (3,427)	**Hedges’ g**
95 %-KI	-10,57; 3,96	-7,80; 6,73	0,3 [-0,58; 1,186] 0,5012

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 169: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
			LS MD
MW (SD)	-2,39 (8,671)	-1,20 (7,315)	1,29 [-5,646; 8,226] 0,7422
LS MW (SE)	-2,54 (2,497)	-1,25 (2,497)	**Hedges' g**
95 %-KI	-7,83; 2,76	-6,54; 4,04	0,14 [-0,736; 1,019] 0,7521
Zu Tag 169: Domäne 3 – Bewegung			
			LS MD
MW (SD)	5,07 (18,318)	8,86 (18,093)	5,68 [-10,698; 22,056] 0,5083
LS MW (SE)	4,18 (5,8)	9,85 (5,8)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,12; 16,47	-2,44; 22,15	0,2 [-0,68; 1,079] 0,6566
Zu Tag 169: Domäne 4 – Fortbewegung			
			LS MD
MW (SD)	-2,05 (7,135)	0,10 (12,297)	6,32 [-2,768; 15,405] 0,1998
LS MW (SE)	-4,07 (3,109)	2,25 (3,109)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,66; 2,52	-4,34; 8,84	0,2 [-0,675; 1,084] 0,6481
Zu Tag 169: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	3,39 (15,664)	-1,88 (13,518)	-6,68 [-19,619; 6,267] 0,3378
LS MW (SE)	4,16 (4,652)	-2,52 (4,652)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,70; 14,02	-12,38; 7,35	-0,34 [-1,229; 0,54] 0,445

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 169: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	2,37 (11,788)	4,72 (13,861)	0,79 [-10,976; 12,558] 0,8829
LS MW (SE)	3,06 (4,174)	3,85 (4,174)	**Hedges' g**
95 %-KI	-5,79; 11,91	-5,00; 12,70	0,17 [-0,704; 1,053] 0,6966
Zu Tag 169: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	-0,13 (18,414)	-1,00 (9,369)	-1,44 [-12,738; 9,861] 0,7831
LS MW (SE)	0,13 (4,069)	-1,30 (4,069)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,49; 8,76	-9,93; 7,32	-0,06 [-0,934; 0,82] 0,8987
Zu Tag 456: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
			LS MD
MW (SD)	-2,59 (12,649)	5,89 (13,095)	10,74 [-0,833; 22,312] 0,1144
LS MW (SE)	-3,84 (4,077)	6,90 (4,077)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,48; 4,80	-1,74; 15,54	0,63 [-0,273; 1,534] 0,1712
Zu Tag 456: Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
			LS MD
MW (SD)	-2,42 (8,888)	-0,63 (10,545)	2,68 [-6,221; 11,586] 0,5861
LS MW (SE)	-3,57 (3,206)	-0,88 (3,206)	**Hedges' g**
95 %-KI	-10,36; 3,23	-7,68; 5,91	0,18 [-0,703; 1,055] 0,6948

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 456: Domäne 3 – Bewegung			
			LS MD
MW (SD)	0,16 (22,933)	10,86 (10,552)	9,93 [-7,446; 27,315] 0,306
LS MW (SE)	0,80 (6,155)	10,74 (6,155)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,24; 13,85	-2,31; 23,79	0,57 [-0,325; 1,473] 0,2106
Zu Tag 456: Domäne 4 – Fortbewegung			
			LS MD
MW (SD)	-10,19 (4,610)	0,58 (20,447)	16,35 [1,925; 30,779] **0,0449**
LS MW (SE)	-12,88 (4,936)	3,47 (4,936)	**Hedges' g**
95 %-KI	-23,35; -2,42	-7,00; 13,93	0,7 [-0,213; 1,605] 0,1336
Zu Tag 456: Domäne 5 – Zeit			
			LS MD
MW (SD)	-7,09 (16,436)	-2,78 (16,302)	2,37 [-11,77; 16,511] 0,7126
LS MW (SE)	-6,29 (5,083)	-3,92 (5,083)	**Hedges' g**
95 %-KI	-17,06; 4,49	-14,69; 6,86	0,25 [-0,629; 1,133] 0,5748
Zu Tag 456: Domäne 6 – Gefühle			
			LS MD
MW (SD)	-5,76 (10,027)	7,77 (16,304)	9,93 [-1,748; 21,598] 0,145
LS MW (SE)	-4,20 (4,141)	5,73 (4,141)	**Hedges' g**
95 %-KI	-12,98; 4,58	-3,05; 14,51	0,96 [0,021; 1,895] 0,0451

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zu Tag 456: Domäne 7 – Finanzielles			
			LS MD
MW (SD)	0,05 (8,863)	-1,56 (12,666)	-1,54 [-12,942; 9,861] 0,675
LS MW (SE)	-0,13 (4,106)	-1,67 (4,106)	**Hedges' g**
95 %-KI	-8,83; 8,58	-10,37; 7,04	-0,14 [-1,02; 0,736] 0,7516

ANCOVA = Analysis of covariance, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), MW (SD) = Mittelwert (Standard Deviation), N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigte sich bei Typ 3 SMA-Patienten kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied, jedoch wiesen die Patienten signifikante Verbesserung im Bereich Fortbewegung nach 15-monatiger Therapie auf (p = 0,0449) (Tabelle 4-157).

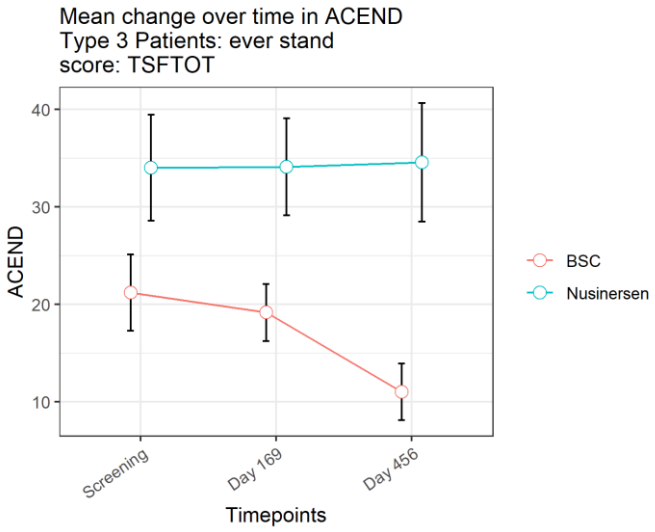


Abbildung 4-60: CHERISH – Graphische Darstellung „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 3 SMA – Fortbewegung“

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Hospitalisierungen – RCT

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

Tabelle 4-158: Operationalisierung des Endpunktes „Hospitalisierungen“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Es wurde die Häufigkeit von UEs durch ein verblindetes Komitee erfasst, um jene Ereignisse zu definieren, die als krankheitsbezogen angesehen werden. Es wurde hierbei erfasst, inwieweit ein Ereignis schwerwiegend war. Dies beinhaltete die Beurteilung, ob ein stationärer Krankenhausaufenthalt erforderlich war oder der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde. Erhebungszeitraum: Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Häufigkeit der Hospitalisierungen • Zeit bis zur Hospitalisierung Statistische Auswertung: Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zur Studie CHERISH erhoben. 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. „Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“ schloss Behandlungen ein, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation/Scheinintervention unter BSC stehen oder aufgrund von UEs/SUEs erfolgten. „Dosierung/Scheinintervention unter BSC“ schloss Behandlungen aus Sicherheitsgründen ein (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. „SUE“ schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. „Zusätzliche Untersuchungen“ schloss geplante Behandlungen ein wie z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs. Erhebungszeitraum: Das Auftreten von Hospitalisierungen wurde über die gesamte Studiendauer erfasst. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Häufigkeit der Hospitalisierungen • Zeit bis zur Hospitalisierung

	Statistische Auswertung: Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.
BSC = Best Supportive Care, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis	

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 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.7.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-160: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**42**	**84**	
Häufigkeit von Hospitalisierungen			
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,38 [0,153; 0,968] **0,0425**
MW (SD)	0,38 (0,825)	0,13 (0,404)	
SE	0,127	0,044	
Min; Max	0; 4	0; 2	
Gesamtzahl an Ereignissen	16	11	
Patientenjahre	50,99	101,00	
Nicht adjustierte Rate	0,31	0,11	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,28 [0,144; 0,544]	0,11 [0,056; 0,208]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention to treat, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Nusinersen behandelte Patienten mussten signifikant (p = 0,0425) weniger häufig hospitalisiert werden (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-161: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	11 (26)	9 (11)	0,39 [0,162; 0,958] **0,0399**
10. Perzentil (Wochen)	30,4	64,3	
25. Perzentil (Wochen)	60,3	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

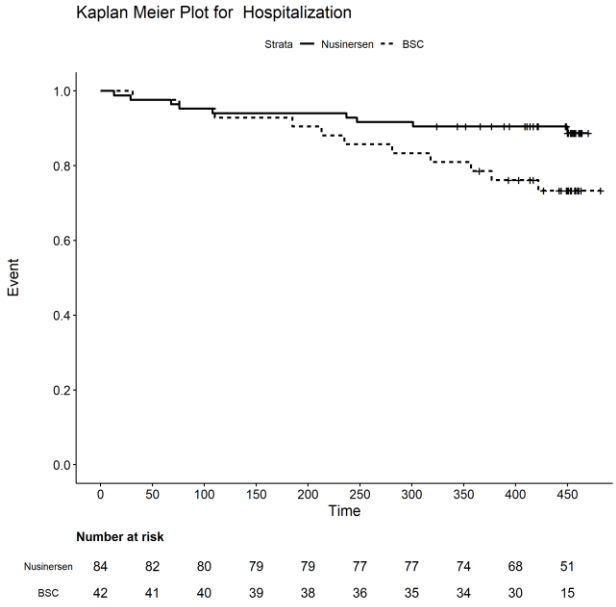


Abbildung 4-61: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Tag 120 zusammen, danach separieren sie sich deutlich (Abbildung 4-61). Unter Nusinersen zeigte sich eine signifikant um 61 % höhere Chance nicht hospitalisiert zu werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0399).

4.3.1.3.1.7.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-162: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**32**	**74**	
Häufigkeit von Hospitalisierungen			
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,34 [0,121; 0,935] **0,0367**
MW (SD)	0,44 (0,914)	0,14 (0,416)	
SE	0,162	0,048	
Min; Max	0; 4	0; 2	
Gesamtzahl an Ereignissen	14	10	
Patientenjahre	38,79	90,00	
Nicht adjustierte Rate	0,36	0,11	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,33 [0,158; 0,708]	0,11 [0,056; 0,226]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Nusinersen behandelte Typ 2 SMA-Patienten mussten signifikant (p = 0,0367) weniger häufig hospitalisiert werden (Tabelle 4-162).

Tabelle 4-163: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	9 (28)	8 (11)	0,34 [0,129; 0,910] **0,0315**
10. Perzentil (Wochen)	26,4	64,3	
25. Perzentil (Wochen)	49,6	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

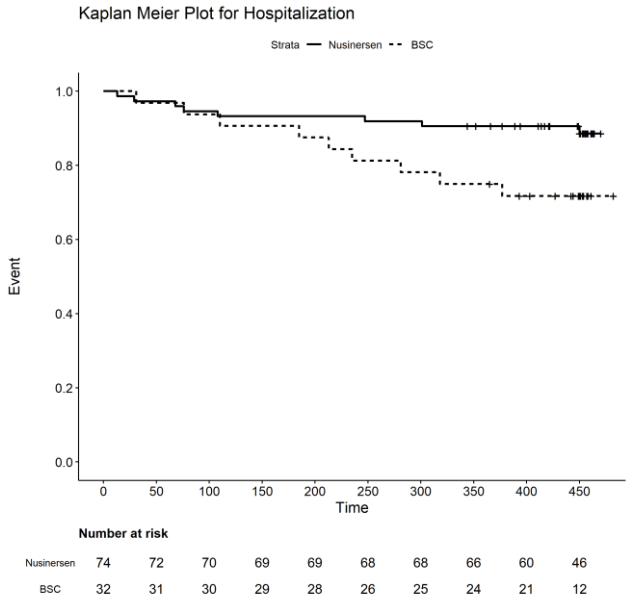


Abbildung 4-62: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 2 SMA“

Unter Nusinersen zeigte sich eine signifikant höhere Chance nicht hospitalisiert zu werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,0315) (Tabelle 4-163 und Abbildung 4-62).

4.3.1.3.1.7.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-164: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**10**	**10**	
Häufigkeit von Hospitalisierungen			
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,64 [0,058; 7,067] 0,7160
MW (SD)	0,20 (0,422)	0,10 (0,316)	
SE	0,133	0,100	
Min; Max	0; 1	0; 1	
Gesamtzahl an Ereignissen	2	1	
Patientenjahre	12,20	12,00	
Nicht adjustierte Rate	0,16	0,08	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,00 [0,000; Inf]	0,00 [0,000; Inf]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Ein Vergleich bei derart geringen Ereigniszahlen ist nicht aussagekräftig (Tabelle 4-164).

Tabelle 4-165: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC** **Hazard Ratio [95 %-KI]** **p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	2 (20)	1 (10)	0,2084 [0,008; 5,686] 0,3525
10. Perzentil (Wochen)	55,6	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [33,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

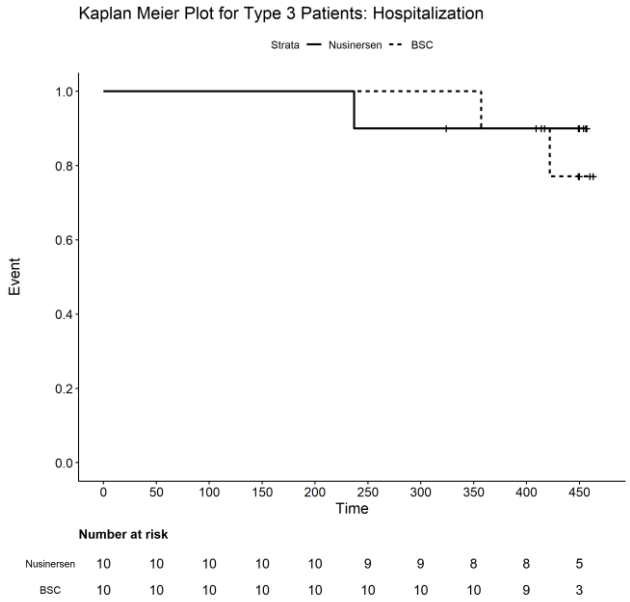


Abbildung 4-63: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung bei Typ 3 SMA“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,3525) (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-63).

4.3.1.3.1.7.4 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-166: EMBRACE – Ergebnisse zu „Häufigkeit von Hospitalisierungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Häufigkeit von Hospitalisierungen			
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,25 [0,239; 6,533] 0,7909
MW (SD)	0,71 (0,951)	1,64 (2,845)	
SE	0,360	0,760	
Min; Max	0; 2	0; 10	
Gesamtzahl an Ereignissen	5	23	
Patientenjahre	5,64	13,02	
Nicht adjustierte Rate	0,89	1,77	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,99 [0,247; 3,943]	1,23 [0,516; 2,949]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-166).

Tabelle 4-167: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zur Hospitalisierung			
n (%)	3 (43)	6 (43)	0,99 [0,247; 3,989] 0,9929
10. Perzentil (Wochen)	2,3	3,3	
25. Perzentil (Wochen)	10,3	9,9	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [5,7; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

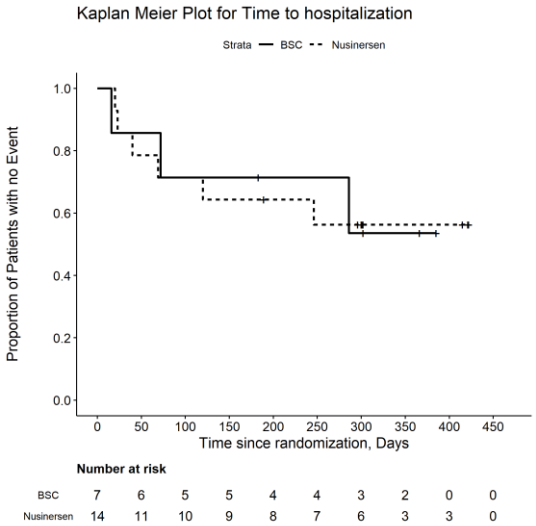


Abbildung 4-64: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“

Auch hinsichtlich der Zeit bis zur Hospitalisierung zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,9929) (Tabelle 4-167 und Abbildung 4-64).

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.

4.3.1.3.1.7.5 Meta-Analyse – Hospitalisierungen

4.3.1.3.1.7.5.1 Meta-Analyse 1

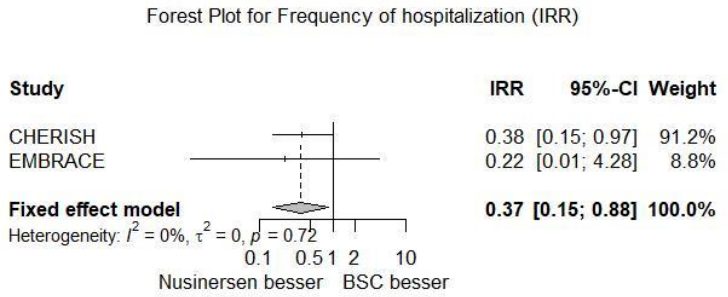


Abbildung 4-65: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

Mit einem p-Wert von 0,72 bzw. 0,88 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-65). Die Meta-Analyse zeigte signifikant geringerer Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0255). Auch war die Zeit bis zur Hospitalisierung ist bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0348) (Abbildung 4-66).

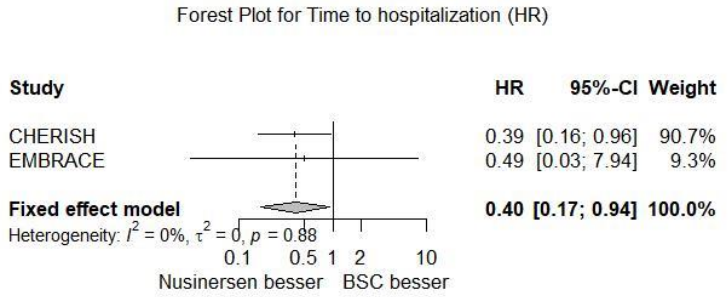


Abbildung 4-66: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

4.3.1.3.1.7.5.2 Meta-Analyse 2

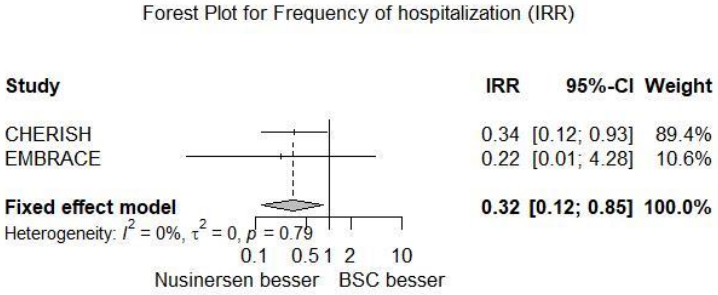


Abbildung 4-67: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

Mit einem p-Wert von 0,79 bzw. 0,81 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68). Die Meta-Analyse zeigte signifikant geringerer Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0214). Die Zeit bis zur Hospitalisierung ist bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0281) (Abbildung 4-68).

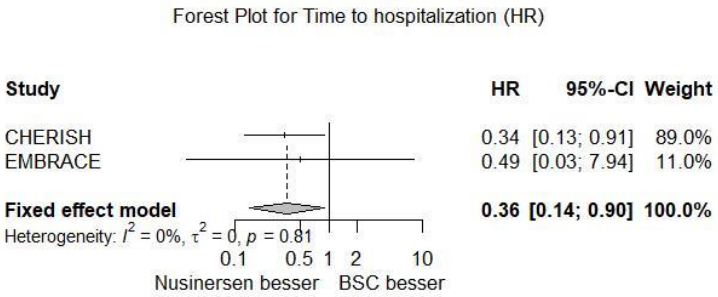


Abbildung 4-68: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

4.3.1.3.1.7.5.3 Meta-Analyse 3

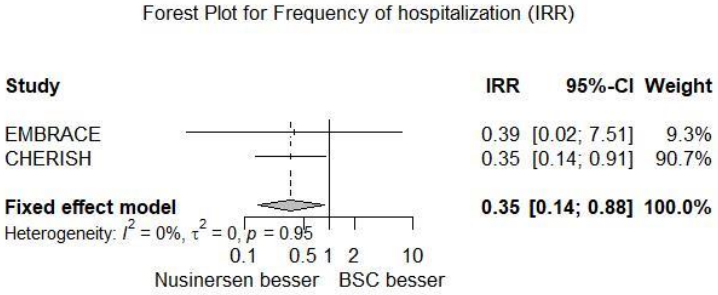


Abbildung 4-69: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit der Hospitalisierungen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

Mit einem p-Wert von 0,95 bzw. 0,49 und einem I^2 von 0 % sind die Daten als homogen anzusehen (Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70). Die Meta-Analyse zeigte signifikant geringere Hospitalisierungshäufigkeit unter Nusinersen (p = 0,0323) (Abbildung 4-69). Die Zeit bis zur Hospitalisierung ist bei Nusinersen-Patienten signifikant verlängert (p = 0,0362) (Abbildung 4-70).

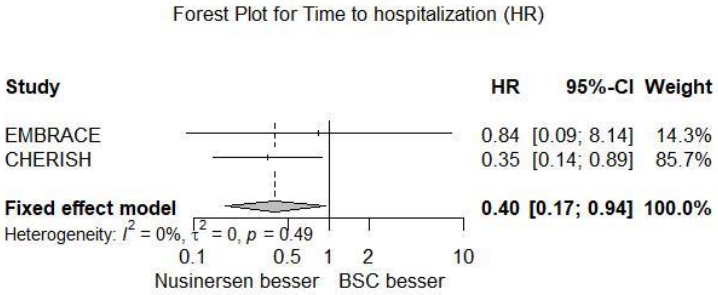


Abbildung 4-70: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

4.3.1.3.1.8 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunktes „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Alle unerwünschten Ereignisse, die in die SOC der „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden, wurden als Ereignisse gewertet. Seltene Ereignisse in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ (falls vorhanden) könnten anhand dieses Vorgehens nicht berücksichtigt werden. Um diese Ereignisse zu identifizieren, wurde eine detaillierte Bewertung der UEs durchgeführt. Erhebungszeitraum: Die Erfassung von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet: • Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse • Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen Statistische Auswertung: Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zur Studie CHERISH erhoben. Statistische Auswertung: Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.
BSC = Best Supportive Care, SOC = System Organ Class, UE = Unerwünschtes Ereignis	

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 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studien erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ wird somit als „niedrig“ eingestuft. Das Verzerrungspotential wurde ebenfalls durch den G-BA 2017 als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.8.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-170: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**42**	**84**	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse			
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,43 [0,150; 1,254] 0,1230
MW (SD)	0,33 (0,816)	0,13 (0,460)	
SE	0,126	0,050	
Min; Max	0; 4	0; 3	
Gesamtzahl an Ereignissen	14	11	
Patientenjahre	50,99	101,00	
Nicht adjustierte Rate	0,27	0,11	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,25 [0,113; 0,554]	0,11 [0,053; 0,222]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Bei schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,123) (Tabelle 4-170).

Tabelle 4-171: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	BSC		Nusinersen	
	n (%)	Ereignisse (%)	n (%)	Ereignisse (%)
N	**42**		**84**	
Schwerwiegender respiratorischer Ereignisse gemäß PT				
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis	12 (29)	23 (100)	14 (17)	18 (100)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis	9 (21)	14 (61)	8 (10)	11 (61)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**3 (7)**	**4 (17)**	**2 (2)**	**2 (11)**
Atemstörung	2 (5)	3 (13)	2 (2)	2 (11)
Respiratorische Insuffizienz	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**8 (19)**	**10 (43)**	**8 (10)**	**9 (50)**
Pneumonie	6 (14)	6 (26)	2 (2)	3 (17)
Bronchitis	1 (2)	1 (4)	1 (1)	1 (6)
Adenovirale Pneumonie	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie (Parainfluenza)	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
RSV-Infektion	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza (Infektion)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (6)
virale Pneumonie	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (17)
Bronchitis mit RSV	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (6)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RSV = Respiratory Syncytial Virus, SOC = System Organ Class

Im Folgenden werden die SOC und PT aus Tabelle 4-171 erläutert:

SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Mehr Patienten der BSC-Gruppe erlitten Atemstörung [2 Patienten (5 %)] im Vergleich zu Nusinersen [2 Patienten (2 %)]. Keiner der Nusinersen-behandelten Patienten erlitt ein respiratorisches Versagen, wohingegen ein Patient unter BSC ein solches Ereignis erlitt.

SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise eine Pneumonie [6 Patienten (14 %)] oder eine Bronchitis [1 Patient (2 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten lediglich 2 Patienten (2 %) eine Pneumonie und 1 Patient (1 %) eine Bronchitis.

Tabelle 4-172: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen			
n (%)	9 (21)	8 (10)	0,42 [0,160; 1,098] 0,0767
10. Perzentil (Wochen)	33,6	64,3	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

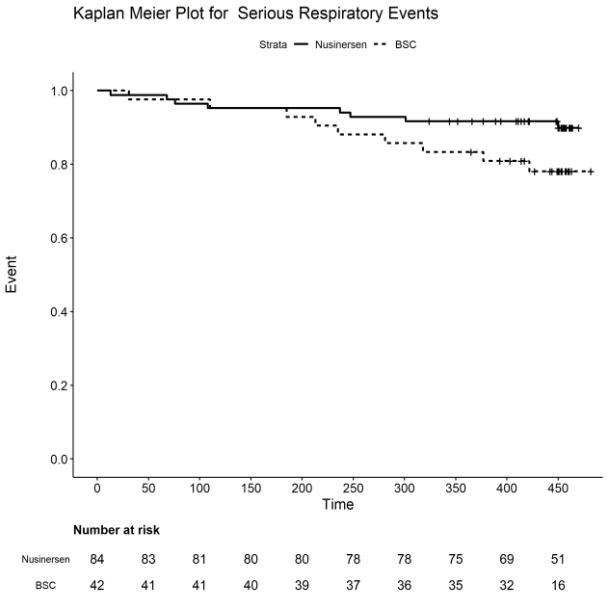


Abbildung 4-71: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,0767) (Tabelle 4-172 und Abbildung 4-71).

4.3.1.3.1.8.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-173: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse			
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,36 [0,114; 1,132] 0,0803
MW (SD)	0,41 (0,911)	0,14 (0,478)	
SE	0,161	0,056	
Min; Max	0; 4	0; 3	
Gesamtzahl an Ereignissen	13	10	
Patientenjahre	38,79	90,00	
Nicht adjustierte Rate	0,34	0,11	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,32 [0,132; 0,750]	0,11 [0,053; 0,239]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Analyse, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich ein Behandlungsunterschied bei Typ 2 SMA-Patienten, jedoch war dieser nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-173).

Tabelle 4-174: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**BSC**		**Nusinersen**	
	n (%)	Ereignisse (%)	n (%)	Ereignisse (%)
N	**32**		**74**	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT				
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis	10 (31)	19 (100)	12 (16)	16 (100)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis	8 (25)	13 (68)	7 (9)	10 (62)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9)	4 (21)	2 (3)	2 (12)
Atemstörung	2 (6)	3 (16)	2 (3)	2 (12)
Respiratorische Insuffizienz	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (22)	9 (47)	7 (9)	8 (50)
Pneumonie	6 (19)	6 (32)	2 (3)	3 (19)
Bronchitis	1 (3)	1 (5)	1 (1)	1 (6)
Adenovirale Pneumonie	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Virale Pneumonie (Parainfluenza)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Virale Pneumonie	0 (0)	0 (0)	3 (4)	3 (19)
RSV-Bronchitis	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (6)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RSV = Respiratory Syncytial Virus SOC = System Organ Class

Im Folgenden werden die SOC und PT aus Tabelle 4-174 erläutert:

SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Mehr Patienten der BSC-Gruppe erlitten Atemstörung [2 Patienten (6 %)] im Vergleich zu Nusinersen [2 Patienten (3 %)]. Keiner der Nusinersen-behandelten Patienten erlitt ein respiratorisches Versagen, wohingegen ein Patient unter BSC ein solches Ereignis erlitt.

SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise eine Pneumonie [6 Patienten (19 %)], oder eine Bronchitis [1 Patient (3 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten lediglich 2 Patienten (3 %) eine Pneumonie und 1 Patient (1 %) eine Bronchitis.

Tabelle 4-175: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen			
n (%)	8 (25)	7 (9)	0,32 [0,113; 0,919] **0,0343**
10. Perzentil (Wochen)	30,4	64,3	
25. Perzentil (Wochen)	53,9	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Typ 2 SMA-Patienten hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit respiratorische Ereignisse unter Nusinersen zu erleiden (p = 0,0343) (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-72).

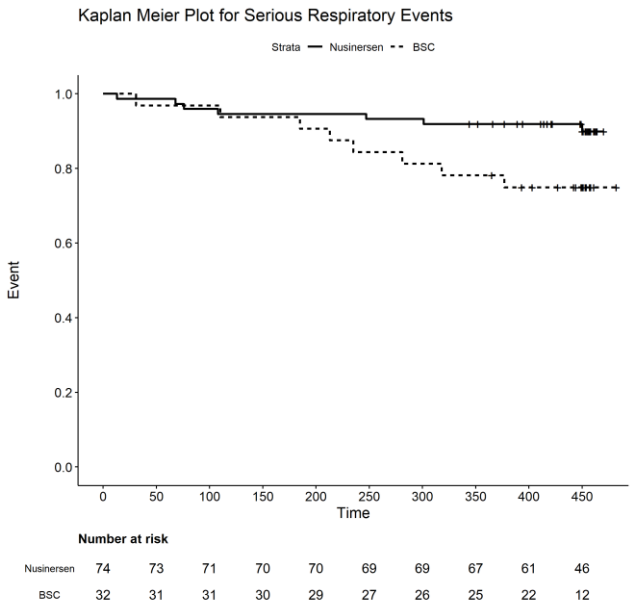


Abbildung 4-72: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 2 SMA“

4.3.1.3.1.8.3 CHERISH – Typ 3 SMA

Tabelle 4-176: CHERISH – Ergebnisse zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse			
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,28 [0,080; 20,492] 0,8610
MW (SD)	0,10 (0,316)	0,10 (0,316)	
SE	0,100	0,100	
Min; Max	0; 1	0; 1	
Gesamtzahl an Ereignissen	1	1	
Patientenjahre	12,20	11,80	
Nicht adjustierte Rate	0,08	0,08	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,00 [0,000; Inf]	0,00 [0,000; Inf]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SE = Standard Error, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

Ein Vergleich bei derart geringen Ereigniszahlen ist nicht aussagekräftig (Tabelle 4-176).

Tabelle 4-177: CHERISH – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**BSC**		**Nusinersen**	
	n (%)	Ereignisse (%)	n (%)	Ereignisse (%)
N	**10**		**10**	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT				
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis	2 (20)	4 (100)	2 (20)	2 (100)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis	1 (10)	1 (25)	1 (10)	1 (50)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0 (0)**	**0 (0)**	**0 (0)**	**0 (0)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1 (10)**	**1 (25)**	**1 (10)**	**1 (50)**
RSV-Infektion	1 (10)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza (Infektion)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (50)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.
Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RSV = Respiratory Syncytial Virus, SOC = System Organ Class

Die geringe Ereigniszahl ermöglicht keine abschließende Bewertung (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-178: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,69 [0,029; 16,370] 0,8176
10. Perzentil (Wochen)	60,3	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [33,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Typ 3 SMA-Patienten hatten keine höhere Wahrscheinlichkeit respiratorische Ereignisse unter Nusinersen zu erleiden (Tabelle 4-178).

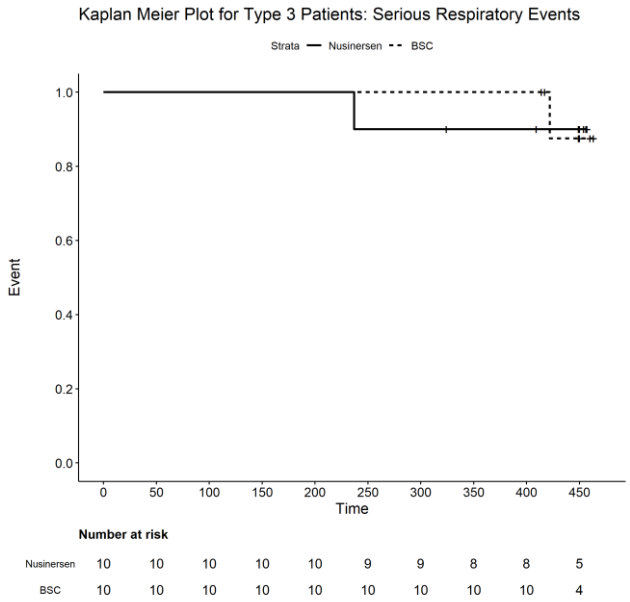


Abbildung 4-73: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei Typ 3 SMA“

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme bei Typ 3 SMA verlaufen zusammen

(Abbildung 4-73). Unter Nusinersen zeigte sich keine höhere Wahrscheinlichkeit ein schwerwiegendes respiratorisches Ereignis zu erleiden zu werden (p = 0,8176).

4.3.1.3.1.8.4 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-179: EMBRACE – Ergebnisse „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen			
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,49 [0,056; 4,341] 0,5247
MW (SD)	1,14 (1,464)	1,36 (2,818)	
SE	0,553	0,753	
Min; Max	0; 3	0; 10	
Gesamtzahl an Ereignissen	8	19	
Patientenjahre	5,64	13,02	
Nicht adjustierte Rate	1,42	1,46	
Adjustierte jährliche Rate	1,61 [0,304; 8,528]	0,80 [0,236; 2,682]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0,5247) (Tabelle 4-179).

Tabelle 4-180: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen			
n (%)	3 (43)	4 (29)	0,78 [0,174; 3,527] 0,7510
10. Perzentil (Wochen)	10,3	3,3	
25. Perzentil (Wochen)	19,1	9,9	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [10,3; NA]	NA [5,7; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

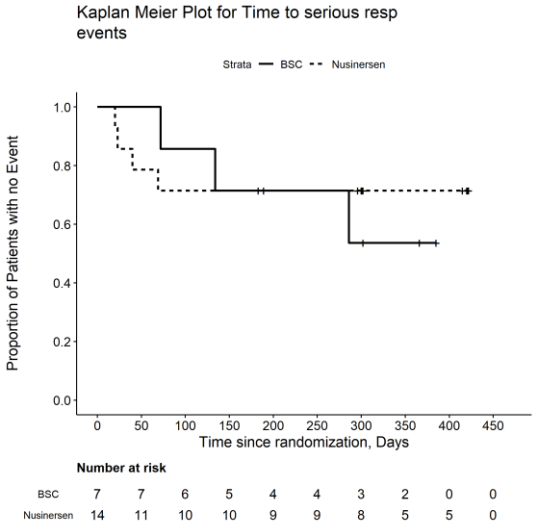


Abbildung 4-74: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“

Unter Nusinersen zeigte sich keine höhere Wahrscheinlichkeit schwere respiratorische Ereignisse zu erleiden (p = 0,8056) (Tabelle 4-179 und Abbildung 4-74).

Tabelle 4-181: EMBRACE – Ergebnisse zu „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	BSC		Nusinersen	
	n (%)	Ereignisse (%)	n (%)	Ereignisse (%)
N	**7**		**14**	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT				
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem Ereignis	3 (43)	8 (67)	4 (29)	19 (83)
Anzahl der Patienten mit schwerwiegendem respiratorischem Ereignis	3 (43)	8 (67)	4 (29)	19 (83)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (29)	3 (25)	4 (29)	7 (30)
Pneumonie	0 (0)	0 (0)	3 (21)	3 (13)
Infektionen der unteren Atemwege	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Virale Infektion (Parainfluenza)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Bronchiolitis mit Respiratory Syncytial Virus (RSV)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Virale Infektion (RSV)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Bronchiolitis	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Pneumonie (Haemophilus)	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Infektionen der Atemwege	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (29)	3 (25)	3 (21)	12 (52)
Aspirationspneumonie	0 (0)	0 (0)	2 (14)	2 (9)
Atemstörung	1 (14)	1 (8)	2 (14)	4 (17)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	0 (0)	2 (14)	2 (9)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (14)	2 (17)	1 (7)	2 (9)
Retention des Bronchialsekrets	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Husten	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (4)
Herzerkrankungen	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (14)	1 (8)	0 (0)	0 (0)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, RSV = Respiratory Syncytial Virus
SOC = System Organ Class

Im Folgenden werden die SOC und PT aus Tabelle 4-181 erläutert:

SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise eine Bronchiolitis [1 Patient (14 %)] oder Infektionen der Atemwege [1 Patient (14 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten z. B. 3 Patienten (21 %) eine Pneumonie, 1 Patient (7 %) Infektionen der unteren Atemwege und 1 Patient (7 %) an einer viralen Parainfluenza-Infektion.

SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten beispielsweise ein akutes respiratorisches Versagen [1 Patient (14 %)] oder Atemstörung [1 Patient (14 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitten z. B. 2 Patienten (14 %) eine Aspirationspneumonie, 2 Patienten (14 %) Atemstörung und 2 Patienten (14 %) respiratorisches Versagen.

SOC – Herzerkrankungen

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten einen Herz- und Atemstillstand [1 Patient (14 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitt kein Patient ein Ereignis in dieser SOC.

SOC – Erkrankungen des Nervensystems

Die Patienten der BSC-Gruppe erlitten eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie [1 Patient (14 %)]. Unter Nusinersen-Behandlung erlitt kein Patient ein Ereignis in dieser SOC.

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

4.3.1.3.1.8.5 Meta-Analyse 1

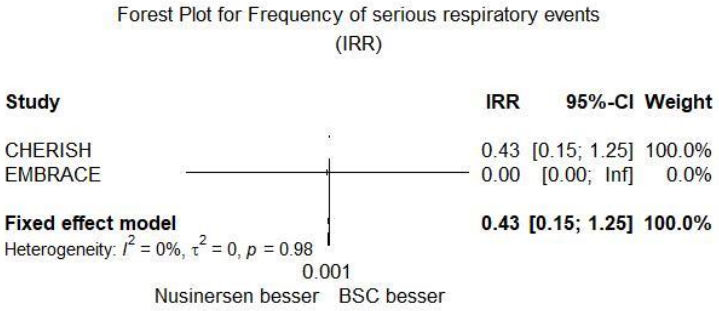


Abbildung 4-75: Meta-Analyse 1 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

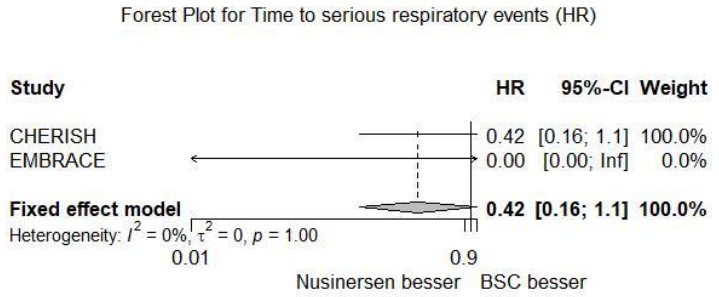


Abbildung 4-76: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

In den Einzelstudien und in der Meta-Analyse zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf das Auftreten schwerwiegender respiratorischer Ereignisse (p = 0,1232 bzw. p = 0,0766) (Abbildung 4-75 und Abbildung 4-76).

4.3.1.3.1.8.6 Meta-Analyse 2

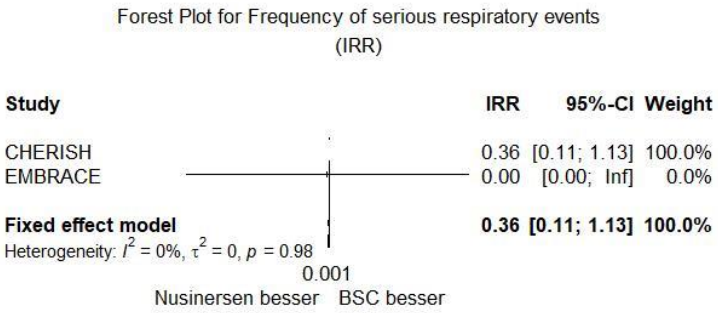


Abbildung 4-77: Meta-Analyse 2 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

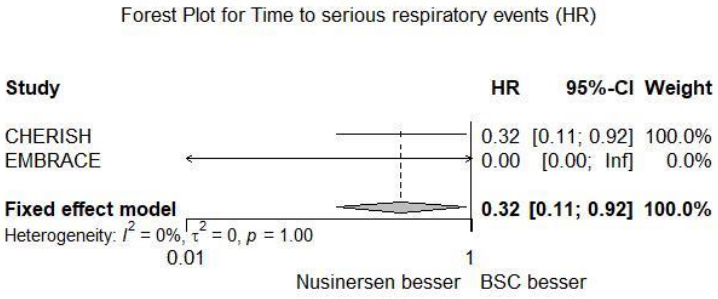


Abbildung 4-78: Meta-Analyse Typ 2 SMA zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

In der Meta-Analyse zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf die Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse (p = 0,0643) (Abbildung 4-77). Unter Nusinersen war die Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen signifikant (p = 0,0342) verlängert (Abbildung 4-78).

4.3.1.3.1.8.7 Meta-Analyse 3

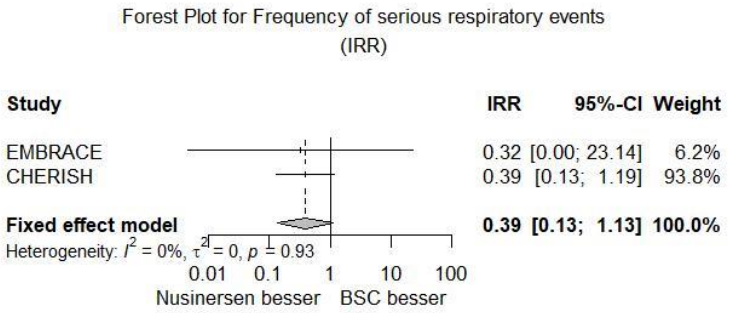


Abbildung 4-79: Meta-Analyse 3 zu „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer Inzidenz Rate Ratio

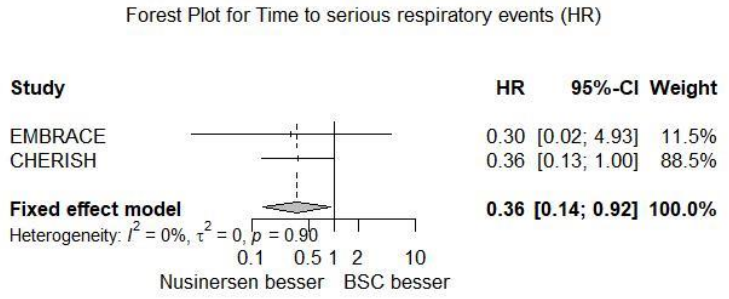


Abbildung 4-80: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

In der Meta-Analyse zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse zugunsten von Nusinersen (p = 0,0332) (Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80).

4.3.1.3.1.9 UEs – RCT

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

Tabelle 4-182: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Die Erfassung von UEs erfolgte gemäß den folgenden Annahmen: • Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad stieg: nur das 2. UE wurde gezählt. • Das 1. UE trat vor der ersten Dosis auf, das 2. UE trat bei oder nach der 1. Dosis auf und der Schweregrad sank: keines der UEs wurde gezählt. • Beide UEs traten bei oder nach der 1. Dosis auf: war die Schwere des 2. UEs höher als die Schwere des 1. UEs, so zählten beide UEs. Verringerte sich die Schwere, wurde nur das 1. UE gewertet. Schweregrade: • Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u> **UEs (total):** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE • Zeit bis zum UE Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils für: • Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten ist bereits hiermit abgedeckt) • Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten

Studie	Operationalisierung
	UEs gemäß Schweregrad • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad • Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) jeweils für: • Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten ist bereits hiermit abgedeckt) • Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (mild, moderat, moderat oder schwer) • Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (mild, moderat, moderat oder schwer) Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zu CHERISH erhoben Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden analog zu CHERISH berechnet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

ARR = absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 10 % der Patienten in einem Studienarm bei den vorliegenden Studienpopulationen unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 10 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

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 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studien erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

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

CHERISH – ITT

4.3.1.3.1.9.1 UEs (total)

Tabelle 4-184: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,93 [0,872; 1,001] 0,0547	0,14 [0,008; 2,584] 0,1873	-0,06 [-0,130; 0,000] 0,0504
Ja (%) Nein (%)	100 0	93 7			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis					

Es trat kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit UEs (gesamt) auf (Tabelle 4-184).

Tabelle 4-185: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zum UE			
n (%)	42 (100)	78 (93)	1,12 [0,766; 1,635] 0,5619
10. Perzentil (Wochen)	0,0	0,0	
25. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	3,3 [1,1; 11,6]	0,4 [0,3; 1,9]	
75. Perzentil (Wochen)	15,6	5,8	
90. Perzentil (Wochen)	31,9	39,1	
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UE = Unerwünschtes Ereignis Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-185).

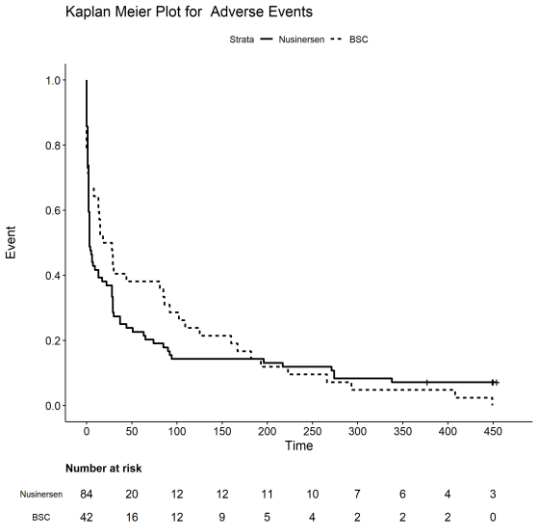


Abbildung 4-81: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen zusammen (Abbildung 4-81). Unter Nusinersen zeigte sich keine höhere Wahrscheinlichkeit ein UE zu erleiden (p = 0,4801).

Im Folgenden werden UEs nach Organsystemen und Einzelereignissen dargestellt.

4.3.1.3.1.9.2 UEs (total gemäß SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-186: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,03 [0,659; 1,607] 0,8985	1,05 [0,494; 2,232] 0,8982	0,01 [-0,170; 0,194] 0,8980
Ja (%)	40	42			
Nein (%)	60	58			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,06 [0,693; 1,608] 0,8013	1,10 [0,522; 2,325] 0,7999	0,02 [-0,160; 0,207] 0,7994
Ja (%)	43	45			
Nein (%)	57	55			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,90 [0,749; 1,081] 0,2595	0,60 [0,232; 1,551] 0,2919	-0,08 [-0,229; 0,063] 0,2628
Ja (%)	83	75			
Nein (%)	17	25			
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,60 [1,076; 6,284] **0,0338**	3,32 [1,170; 9,406] **0,0241**	0,19 [0,051; 0,330] **0,0073**
Ja (%)	12	31			
Nein (%)	88	69			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,40 [0,113; 1,412] 0,1546	0,37 [0,094; 1,458] 0,1553	-0,07 [-0,179; 0,037] 0,1949
Ja (%)	12	5			
Nein (%)	88	95			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,15 [0,676; 1,970] 0,6002	1,24 [0,561; 2,736] 0,5954	0,05 [-0,126; 0,221] 0,5903
Ja (%)	31	36			
Nein (%)	69	64			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,14 [1,028; 4,467] **0,0420**	2,78 [1,100; 7,013] **0,0306**	0,19 [0,038; 0,343] **0,0143**
Ja (%)	17	36			
Nein (%)	83	64			

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,09 [0,702; 1,688] 0,7057	1,16 [0,546; 2,455] 0,7026	0,04 [-0,147; 0,218] 0,7013
Ja (%) Nein (%)	40 60	44 56			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,08 [0,443; 2,648] 0,8606	1,10 [0,386; 3,131] 0,8603	0,01 [-0,119; 0,143] 0,8587
Ja (%) Nein (%)	14 86	15 85			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-187: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	17 (40)	35 (42)	1,10 [0,613; 1,963] 0,7562
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [52,6; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	18 (43)	38 (45)	1,07 [0,606; 1,878] 0,8213
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,7; NA]	NA [39,3; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	35 (83)	63 (75)	0,84 [0,552; 1,272] 0,4067
Median (Wochen) 95 %-KI	15,0 [7,4; 23,900]	13,5 [9,0; 31,000]	

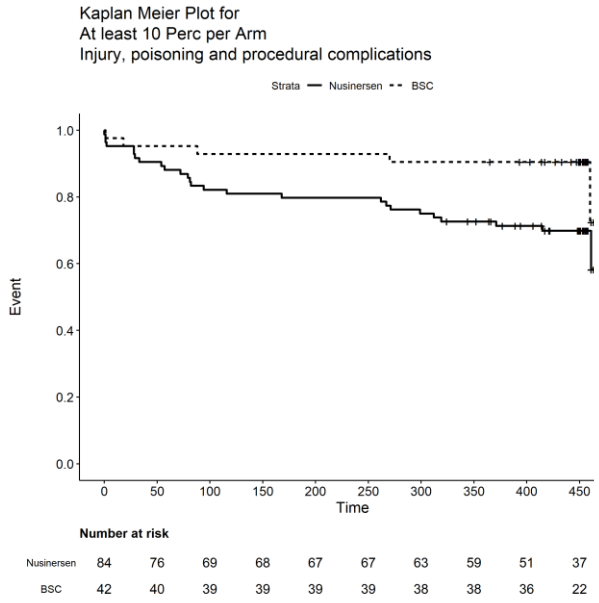
CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	5 (12)	26 (31)	3,01 [1,148; 7,869] **0,0250**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [65,7; NA]	NA [65,9; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	5 (12)	4 (5)	0,42 [0,112; 1,571] 0,1974
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	13 (31)	30 (36)	1,21 [0,631; 2,331] 0,5630
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	7 (17)	30 (36)	2,48 [1,084; 5,651] **0,0315**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	17 (40)	37 (44)	1,08 [0,606; 1,925] 0,7953
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [29,1; NA]	NA [40,7; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	6 (14)	13 (15)	1,18 [0,444; 3,117] 0,7431
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Signifikant mehr Patienten unter Nusinersen wiesen UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf (Tabelle 4-186). Dies steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von Rückenschmerzen und Kopfschmerzen in Verbindung mit der Verabreichung von Nusinersen durch den Rückenmarkskanal [20]. Zudem treten mehr UEs in der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, die ebenfalls in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen. Dies zeigte sich auch in der Zeit bis zum Auftreten (Tabelle 4-187, Abbildung 4-82).

Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Erkrankungen des Nervensystems

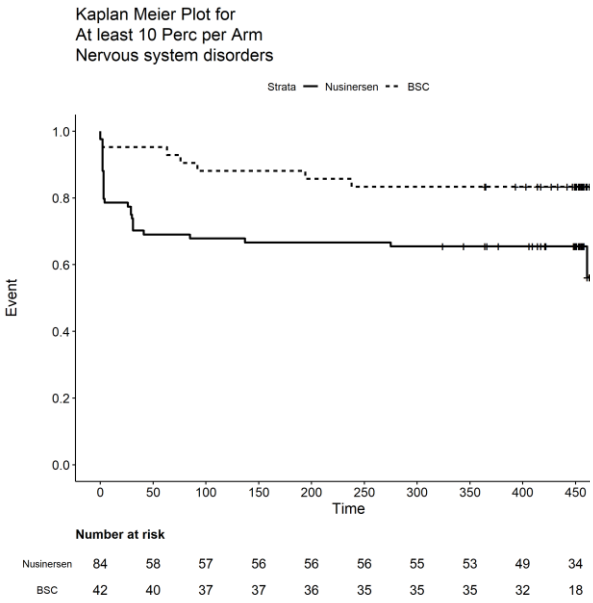


Abbildung 4-82: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“

4.3.1.3.1.9.3 UEs (total gemäß PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-188: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rückenschmerzen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	21,75 [1,350; 350,552] **0,0299**	28,78 [1,697; 487,990] **0,0200**	0,24 [0,143; 0,339] < **0,0001**
Ja Nein	0 100	25 75			
Obstipation					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,50 [0,153; 1,632] 0,2508	0,47 [0,128; 1,718] 0,2527	-0,06 [-0,170; 0,051] 0,2899
Ja Nein	12 88	6 94			
Husten					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,17 [0,587; 2,320] 0,6603	1,22 [0,503; 2,968] 0,6575	0,04 [-0,119; 0,191] 0,6512
Ja Nein	21 79	25 75			
Ohreninfektion					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,70 [0,236; 2,074] 0,5198	0,67 [0,200; 2,262] 0,5217	-0,04 [-0,150; 0,079] 0,5406
Ja Nein	12 88	8 92			
Gastroenteritis					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,63 [0,266; 1,466] 0,2800	0,57 [0,208; 1,584] 0,2840	-0,07 [-0,209; 0,066] 0,3085
Ja Nein	19 81	12 88			
Kopfschmerzen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	4,00 [1,277; 12,528] **0,0173**	5,20 [1,466; 18,445] **0,0107**	0,21 [0,090; 0,338] **0,0007**
Ja Nein	7 93	29 71			

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gelenkkontraktur					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,29 [0,089; 0,922] **0,0361**	0,25 [0,069; 0,909] **0,0353**	-0,12 [-0,241; 0,003] 0,0549
Ja Nein	17 83	5 95			
Nasopharyngitis					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,67 [0,382; 1,164] 0,1541	0,56 [0,251; 1,260] 0,1620	-0,12 [-0,290; 0,052] 0,1728
Ja Nein	36 64	24 76			
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,25 [0,080; 0,783] **0,0173**	0,21 [0,060; 0,753] **0,0165**	-0,14 [-0,270; -0,016] **0,0277**
Ja Nein	19 81	5 95			
Fieber					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,20 [0,746; 1,930] 0,4519	1,35 [0,628; 2,901] 0,4419	0,07 [-0,108; 0,251] 0,4353
Ja Nein	36 64	43 57			
Rhinorrhoe					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,43 [0,154; 1,195] 0,1054	0,38 [0,120; 1,228] 0,1067	-0,10 [-0,221; 0,030] 0,1367
Ja Nein	17 83	7 93			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,66 [0,412; 1,050] 0,0792	0,51 [0,238; 1,104] 0,0879	-0,15 [-0,334; 0,025] 0,0910
Ja Nein	45 55	30 70			
Erbrechen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,40 [0,986; 5,841] 0,0537	2,96 [1,039; 8,433] **0,0422**	0,17 [0,029; 0,304] **0,0176**
Ja Nein	12 88	29 71			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-189: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	21 (25)	Inf [0,000; Inf] 0,9972
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
n (%)	5 (12)	5 (6)	0,56 [0,161; 1,953] 0,3640
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	9 (21)	21 (25)	1,28 [0,580; 2,803] 0,5456
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Ohreninfektion			
n (%)	5 (12)	7 (8)	0,82 [0,260; 2,615] 0,7431
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	8 (19)	10 (12)	0,58 [0,229; 1,483] 0,2575
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerzen			
n (%)	3 (7)	24 (29)	4,44 [1,334; 14,800] **0,0151**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	7 (17)	4 (5)	0,28 [0,081; 0,969] **0,0444**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	67,10 [NA; NA]	

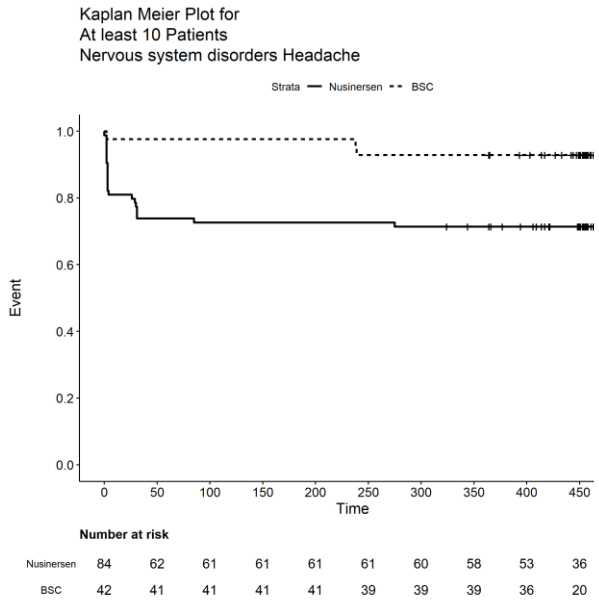
CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Nasopharyngitis			
n (%)	15 (36)	20 (24)	0,62 [0,317; 1,224] 0,1698
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,9; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	8 (19)	4 (5)	0,21 [0,061; 0,701] **0,0113**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	15 (36)	36 (43)	1,23 [0,672; 2,262] 0,4986
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [53,9; NA]	NA [52,6; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	7 (17)	6 (7)	0,42 [0,138; 1,256] 0,1198
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	19 (45)	25 (30)	0,62 [0,342; 1,136] 0,1229
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [45,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
n (%)	5 (12)	24 (29)	2,83 [1,072; 7,442] **0,0357**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse

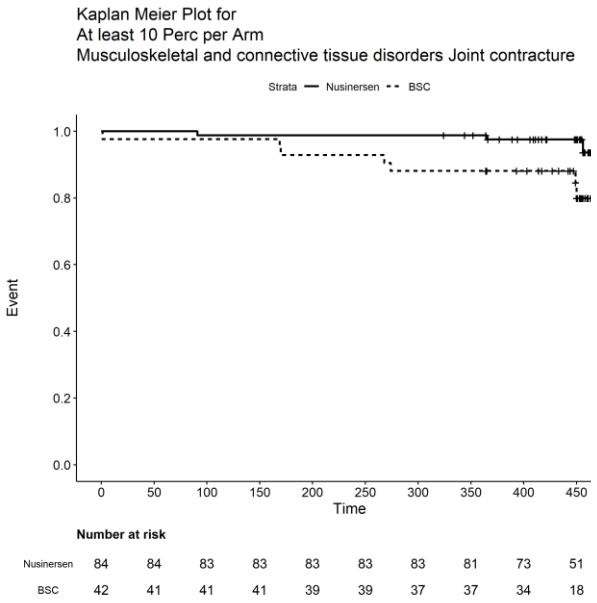
Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Nusinersen-behandelte Patienten erfuhren signifikant weniger Pneumonien und Gelenkkontraktur (p = 0,0173 bzw. 0,0361) (Tabelle 4-188). Bei Patienten unter Nusinersen-Behandlung zeigte sich ein signifikant höheres Risiko an Kopf- und Rückenschmerzen zu leiden (p = 0,0173 bzw. p = 0,0299). Kopf- und Rückenschmerzen sind bekannte Komplikation nach einer Lumbalpunktion . Die positiven und negativen Effekte zeigten sich ebenfalls in der Zeit bis zum Auftreten, außerdem war die Zeit bis zum Erbrechen, ebenfalls eine Komplikation im Zusammenhang mit einer LP, verringert unter Nusinersen (Tabelle 4-189, Abbildung 4-83).

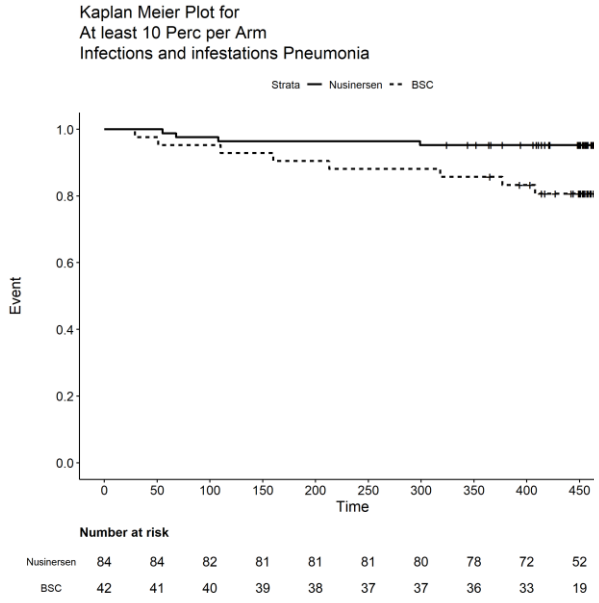
Kopfschmerzen



Gelenkkontraktur



Pneumonie



Erbrechen

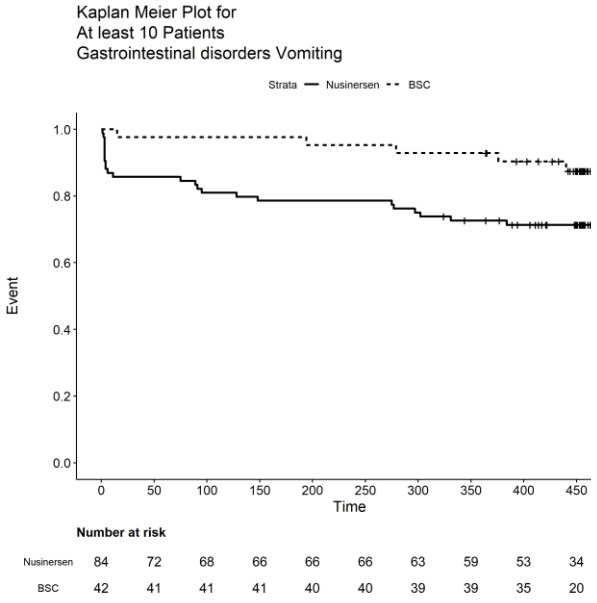


Abbildung 4-83: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“

4.3.1.3.1.9.4 UEs (gemäß Schweregrad total)

Tabelle 4-190: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,94 [0,867; 1,017] 0,1229	0,27 [0,032; 2,256] 0,2259	-0,06 [-0,135; 0,015] 0,1196
Ja (%)	98	92			
Nein (%)	2	8			
Moderat					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,85 [0,593; 1,213] 0,3664	0,72 [0,340; 1,506] 0,3785	-0,08 [-0,268; 0,101] 0,3760
Ja (%)	55	46			
Nein (%)	45	54			
Moderat bis schwer					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,85 [0,593; 1,213] 0,3664	0,72 [0,340; 1,506] 0,3785	-0,08 [-0,268; 0,101] 0,3760
Ja (%)	55	46			
Nein (%)	45	54			
Schwer					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,67 [0,156; 2,843] 0,5837	0,65 [0,139; 3,047] 0,5848	-0,02 [-0,114; 0,066] 0,6050
Ja (%)	7	5			
Nein (%)	93	95			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-191: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zum milden UE			
n (%)	41 (98)	77 (92)	1,15 [0,783; 1,682] 0,4801
10. Perzentil (Wochen)	0,0	0,0	
25. Perzentil (Wochen)	0,3	0,3	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	4,1 [1,9 11,6]	0,9 [0,4 4,0]	
75. Perzentil (Wochen)	17,9	6,8	
90. Perzentil (Wochen)	38,0	39,1	
Zeit bis zum moderaten UE			
n (%)	23 (55)	39 (46)	0,77 [0,458; 1,287] 0,3163
10. Perzentil (Wochen)	0,0	0,6	
25. Perzentil (Wochen)	7,3	12,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	56,1 [14,6; NA]	NA [45,0; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten oder schweren UE			
n (%)	23 (55)	39 (46)	0,77 [0,461; 1,293] 0,3252
10. Perzentil (Wochen)	0,0	0,6	
25. Perzentil (Wochen)	7,3	12,0	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	56,1 [14,6; NA]	NA [45,0; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

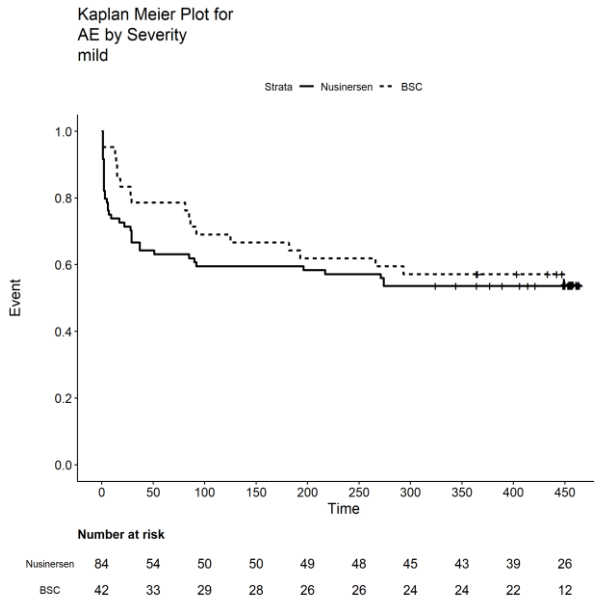
CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zum schweren UE			
n (%)	3 (7)	4 (5)	0,69 [0,154; 3,118] 0,6320
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UEs = Unerwünschte Ereignisse

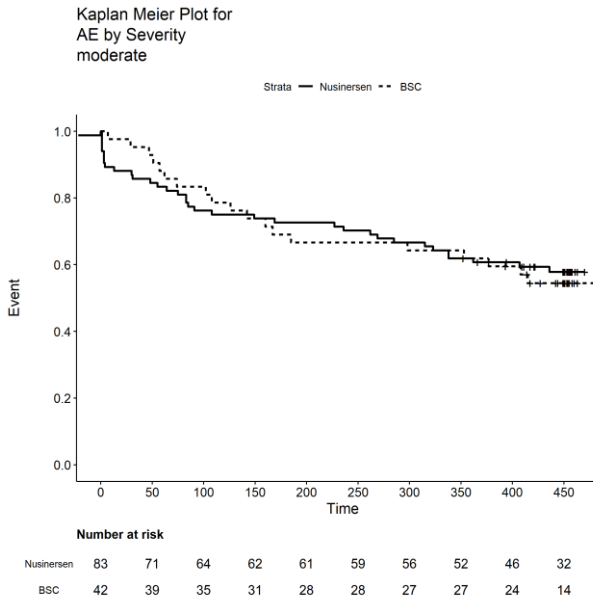
Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es trat kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit milden UEs, Patienten mit moderaten oder schweren UEs sowie Patienten mit schweren UEs auf (Tabelle 4-190, Tabelle 4-191 und Abbildung 4-84).

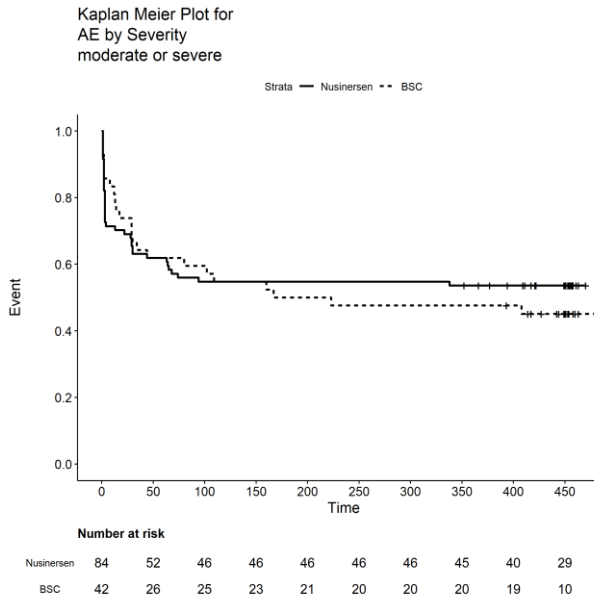
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

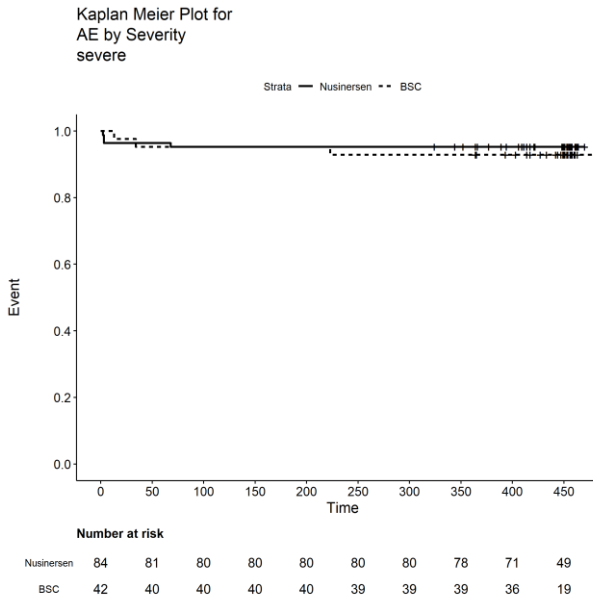


Abbildung 4-84: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach Organsystemen und Einzelereignissen dargestellt.

4.3.1.3.1.9.5 UEs (gemäß Schweregrad nach SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-192: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,18 [0,712; 1,950] 0,5225	1,29 [0,595; 2,814] 0,5153	0,06 [-0,117; 0,236] 0,5092
Ja (%)	33	39			
Nein (%)	67	61			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,00 [0,624; 1,604] 1,0000	1,00 [0,466; 2,144] 1,0000	0,00 [-0,180; 0,180] 1,0000
Ja (%)	38	38			
Nein (%)	62	62			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,89 [0,724; 1,103] 0,2966	0,64 [0,269; 1,541] 0,3225	-0,08 [-0,241; 0,075] 0,3012
Ja (%)	79	70			
Nein (%)	21	30			
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,30 [0,941; 5,620] 0,0677	2,79 [0,977; 7,972] 0,0554	0,15 [0,018; 0,291] 0,0265
Ja (%)	12	27			
Nein (%)	88	73			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,08 [0,610; 1,925] 0,7850	1,12 [0,497; 2,529] 0,7837	0,02 [-0,145; 0,193] 0,7820
Ja (%)	29	31			
Nein (%)	71	69			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,25 [1,008; 5,024] **0,0479**	2,84 [1,069; 7,558] **0,0363**	0,18 [0,033; 0,324] **0,0162**
Ja (%)	14	32			
Nein (%)	86	68			

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,97 [0,602; 1,560] 0,8960	0,95 [0,443; 2,041] 0,8964	-0,01 [-0,191; 0,168] 0,8966
Ja (%) Nein (%)	38 62	37 63			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,30 [0,497; 3,404] 0,5932	1,35 [0,449; 4,092] 0,5902	0,04 [-0,089; 0,161] 0,5749
Ja (%) Nein (%)	12 88	15 85			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-193: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	14 (33)	33 (39)	1,24 [0,660; 2,319] 0,5068
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [62,9; NA]	NA [54,9; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	16 (38)	32 (38)	1,08 [0,589; 1,978] 0,8055
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [38,0; NA]	NA [62,9; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	33 (79)	59 (70)	0,80 [0,517; 1,223] 0,2961
Median (Wochen) 95 %-KI	15,70 [8,6 26,9]	24,60 [12,4 38,7]	

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	5 (12)	23 (27)	2,57 [0,973; 6,809] 0,0568
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [65,7; NA]	NA [65,9; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	12 (29)	26 (31)	1,13 [0,570; 2,252] 0,7213
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	6 (14)	27 (32)	2,60 [1,068; 6,312] **0,0352**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	16 (38)	31 (37)	0,93 [0,505; 1,706] 0,8104
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [43,4; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	5 (12)	13 (15)	1,43 [0,505; 4,027] 0,5036
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei der Anzahl an Patienten mit milden UEs nach SOC und der Zeit bis zum Auftreten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen bei Erkrankungen des Nervensystems, die in Zusammenhang mit der LP stehen (Tabelle 4-192, Tabelle 4-193, Abbildung 4-85).

Erkrankungen des Nervensystems

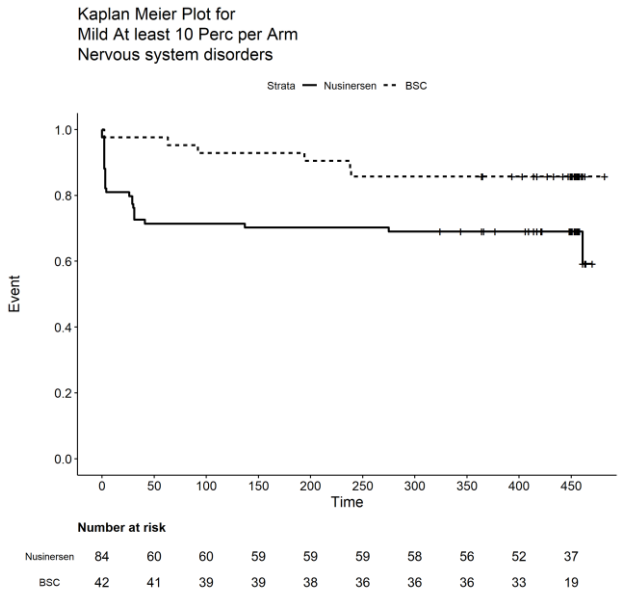


Abbildung 4-85: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“

Tabelle 4-194: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,33 [0,099; 1,118] 0,0751	0,30 [0,080; 1,129] 0,0749	-0,10 [-0,210; 0,020] 0,1052
Ja (%) Nein (%)	14 86	5 95			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,90 [0,322; 2,517] 0,8409	0,89 [0,278; 2,838] 0,8412	-0,01 [-0,130; 0,106] 0,8435
Ja (%) Nein (%)	12 88	11 89			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,64 [0,390; 1,046] 0,0750	0,50 [0,231; 1,093] 0,0827	-0,15 [-0,332; 0,023] 0,0874
Ja (%) Nein (%)	43 57	27 73			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,38 [0,466; 4,060] 0,5643	1,43 [0,427; 4,799] 0,5611	0,04 [-0,079; 0,150] 0,5406
Ja (%) Nein (%)	10 90	13 87			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-195: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	6 (14)	4 (5)	0,36 [0,101; 1,294] 0,1179
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	5 (12)	9 (11)	0,81 [0,271; 2,442] 0,7138
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	18 (43)	23 (27)	0,60 [0,324; 1,123] 0,1108
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [53,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (10)	11 (13)	1,46 [0,463; 4,598] 0,5195
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien (Tabelle 4-194, Tabelle 4-195).

Tabelle 4-196: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,33 [0,099; 1,117] 0,0751	0,30 [0,080; 1,129] 0,0749	-0,10 [-0,210; 0,020] 0,1052
Ja (%) Nein (%)	14 86	5 95			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,90 [0,322; 2,517] 0,8409	0,89 [0,278; 2,838] 0,8412	-0,01 [-0,130; 0,106] 0,8435
Ja (%) Nein (%)	12 88	11 89			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,69 [0,430; 1,122] 0,1361	0,56 [0,262; 1,220] 0,1459	-0,13 [-0,310; 0,048] 0,1511
Ja (%) Nein (%)	43 57	30 70			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,38 [0,466; 4,060] 0,5643	1,43 [0,427; 4,799] 0,5611	0,04 [-0,079; 0,150] 0,5406
Ja (%) Nein (%)	10 90	13 87			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-197: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	6 (14)	4 (5)	0,36 [0,101; 1,294] 0,1179
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	5 (12)	9 (11)	0,81 [0,271; 2,442] 0,7138
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	18 (43)	25 (30)	0,66 [0,357; 1,207] 0,1755
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [53,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (10)	11 (13)	1,46 [0,463; 4,598] 0,5195
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-196 und Tabelle 4-197).

Tabelle 4-198: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,50 [0,105; 2,372] 0,3829	0,48 [0,093; 2,495] 0,3839	-0,04 [-0,123; 0,052] 0,4233
Ja (%) Nein (%)	7 93	4 96			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-199: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	3 (7)	3 (4)	0,50 [0,100; 2,500] 0,3991
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class UEs = Unerwünschte Ereignisse Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied bei schweren UEs (Tabelle 4-198, Tabelle 4-199).

4.3.1.3.1.9.6 UEs (gemäß Schweregrad nach PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-200: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rückenschmerzen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	17,71 [1,091; 287,434] **0,0433**	22,04 [1,291; 376,128] **0,0326**	0,19 [0,103; 0,286] < **0,0001**
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Husten					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,25 [0,602; 2,598] 0,5499	1,33 [0,530; 3,331] 0,5452	0,05 [-0,102; 0,197] 0,5329
Ja (%)	19	24			
Nein (%)	81	76			
Kopfschmerzen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	3,50 [1,106; 11,072] **0,0330**	4,33 [1,212; 15,491] **0,0241**	0,18 [0,058; 0,300] **0,0038**
Ja (%)	7	25			
Nein (%)	93	75			
Gelenkkontraktur					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,33 [0,099; 1,118] 0,0751	0,30 [0,080; 1,129] 0,0749	-0,10 [-0,210; 0,020] 0,1052
Ja (%)	14	5			
Nein (%)	86	95			
Nasopharyngitis					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,68 [0,379; 1,215] 0,1920	0,58 [0,257; 1,328] 0,1996	-0,11 [-0,276; 0,061] 0,2122
Ja (%)	33	23			
Nein (%)	67	77			
Fieber					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,04 [0,616; 1,741] 0,8946	1,05 [0,482; 2,309] 0,8943	0,01 [-0,163; 0,187] 0,8940
Ja (%)	33	35			
Nein (%)	67	65			

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rhinorrhoe					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,43 [0,154; 1,195] 0,1054	0,38 [0,120; 1,228] 0,1067	-0,10 [-0,221; 0,030] 0,1367
Ja (%) Nein (%)	17 83	7 93			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,58 [0,355; 0,945] **0,0286**	0,43 [0,197; 0,935] **0,0333**	-0,19 [-0,368; -0,013] **0,0354**
Ja (%) Nein (%)	45 55	26 74			
Erbrechen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	2,75 [1,013; 7,467] **0,0472**	3,37 [1,079; 10,533] **0,0366**	0,17 [0,037; 0,296] **0,0115**
Ja (%) Nein (%)	10 90	26 74			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-201: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	17 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9975
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	8 (19)	20 (24)	1,37 [0,600; 3,140] 0,4536
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Kopfschmerzen			
n (%)	3 (7)	21 (25)	3,79 [1,126; 12,740] **0,0314**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	6 (14)	4 (5)	0,33 [0,093; 1,198] 0,0925
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	67,10 [NA; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	14 (33)	19 (23)	0,65 [0,324; 1,304] 0,2253
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	14 (33)	29 (35)	1,14 [0,600; 2,174] 0,6850
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	7 (17)	6 (7)	0,42 [0,138; 1,256] 0,1198
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	19 (45)	22 (26)	0,54 [0,288; 0,993] **0,0474**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
n (%)	4 (10)	22 (26)	3,20 [1,096; 9,324] **0,0334**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

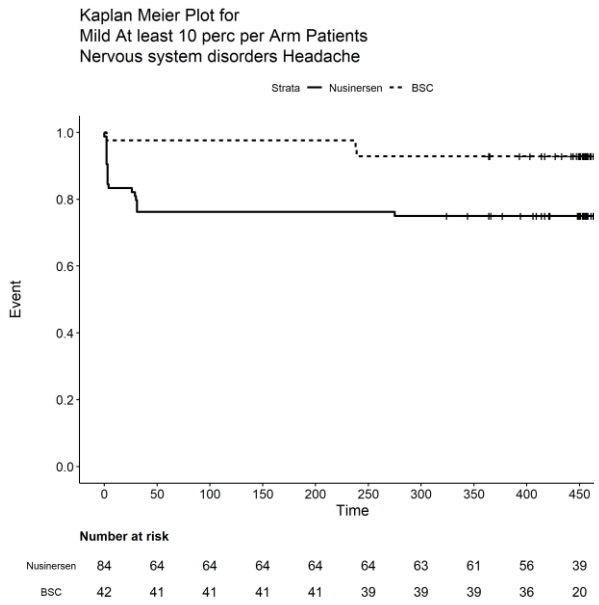
BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

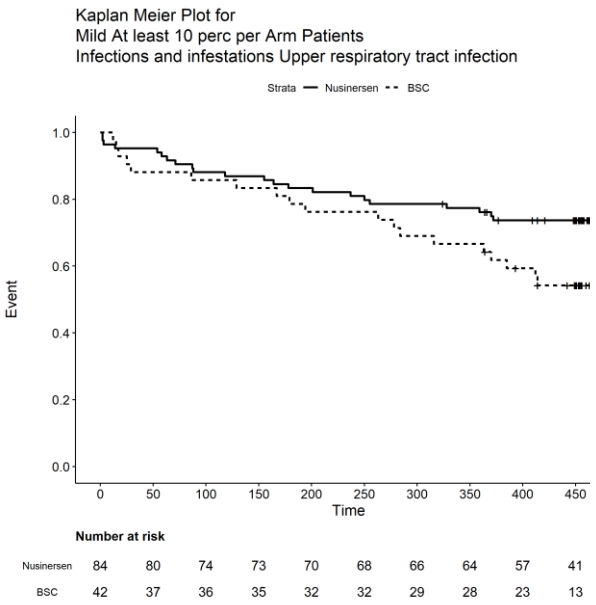
Nusinersen-behandelte Patienten erfuhren signifikant weniger Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0286) (Tabelle 4-200). Bei Patienten unter Nusinersen-Behandlung zeigte sich ein

signifikant höheres Risiko an Kopf- und Rückenschmerzen zu leiden (p = 0,0330 bzw. p = 0,0433). Kopf- und Rückenschmerzen sind bekannte Komplikation nach einer Lumbalpunktion . Ebenfalls musste die Patienten vermehrt erbrechen (p = 0,0472). Diese Effekte bestätigten sich auch in der Zeit bis zum Auftreten (Tabelle 4-201, Abbildung 4-86).

Kopfschmerzen



Infektion der oberen Atemwege



Erbrechen

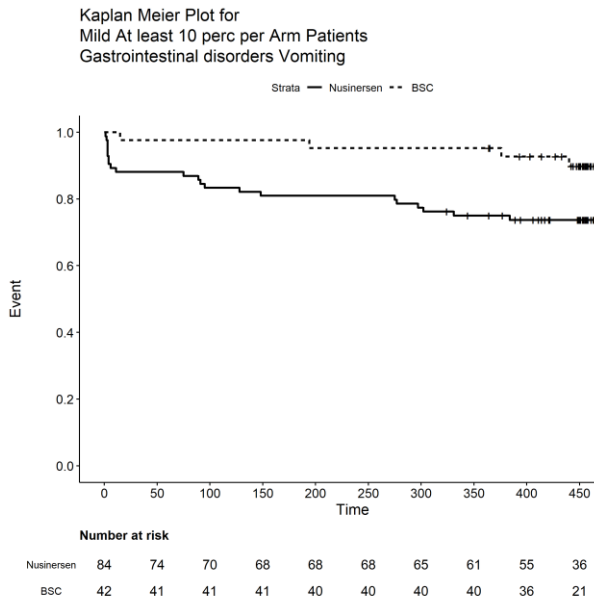


Abbildung 4-86: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**

Tabelle 4-202: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,29 [0,089; 0,922] **0,0361**	0,25 [0,069; 0,909] **0,0353**	-0,12 [-0,241; 0,002] 0,0549
Ja (%) Nein (%)	17 83	5 95			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-203: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Pneumonie			
n (%)	7 (17)	4 (5)	0,23 [0,066; 0,806] **0,0216**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

Signifikant weniger Patienten unter Nusinersen erlitten eine moderate Pneumonie (Tabelle 4-202). Auch die Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Pneumonie war signifikant verlängert, die Kurven der Kaplan-Meier verlaufen separiert (Tabelle 4-203, Abbildung 4-87).

Pneumonie

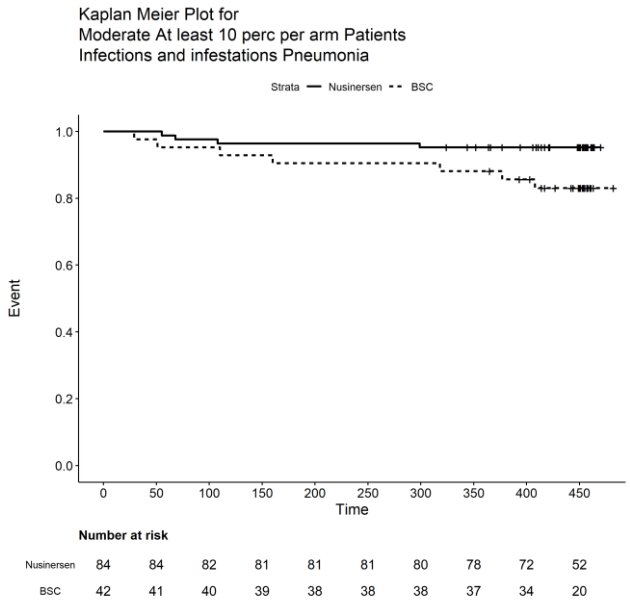


Abbildung 4-87: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**

Tabelle 4-204: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gastroenteritis					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,30 [0,075; 1,196] 0,0879	0,27 [0,062; 1,208] 0,0872	-0,08 [-0,189; 0,022] 0,1222
Ja (%) Nein (%)	12 88	4 96			
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,25 [0,080; 0,783] **0,0173**	0,21 [0,060; 0,753] **0,0165**	-0,14 [-0,270; -0,016] **0,0277**
Ja (%) Nein (%)	19 81	5 95			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-205: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Gastroenteritis			
n (%)	5 (12)	3 (4)	0,29 [0,068; 1,210] 0,0891
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Pneumonie			
n (%)	8 (19)	4 (5)	0,21 [0,061; 0,701] **0,0113**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

Signifikant weniger Patienten unter Nusinersen erlitten eine moderate oder schwere Pneumonie (Tabelle 4-204). Auch die Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Pneumonie war signifikant verlängert, die Kurven der Kaplan-Meier verlaufen separiert (Tabelle 4-205, Abbildung 4-88).

Pneumonie

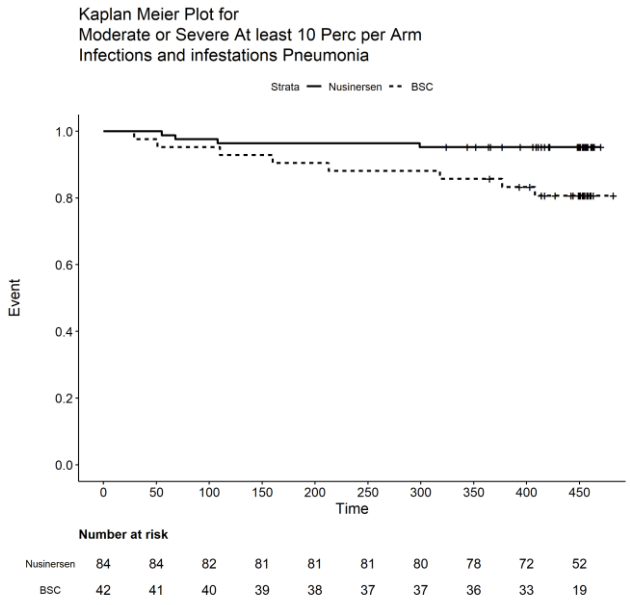


Abbildung 4-88: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**

Es lagen keine schweren Ereignisse bei 5 % Patienten in einem Studienarm gemäß PT vor.

4.3.1.3.1.9.7 Typ 2 SMA – UEs (total)

Tabelle 4-206: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,93 [0,855; 1,006] 0,0700	0,16 [0,009; 2,966] 0,2199	-0,07 [-0,148; 0,005] 0,0655
Ja (%) Nein (%)	100 0	92 8			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UE = Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-207: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zum UE			
n (%)	32 (100)	68 (92)	0,97 [0,629; 1,480] 0,8711
10. Perzentil (Wochen)	0,00	0,00	
25. Perzentil (Wochen)	0,00	0,10	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	3,30 [0,1 11,6]	0,50 [0,3 3,1]	
75. Perzentil (Wochen)	12,70	7,30	
90. Perzentil (Wochen)	22,90	39,10	
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SMA = Spinale Muskelatrophie, UE = Unerwünschtes Ereignis Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.			

Es trat kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit UEs (gesamt) (Tabelle 4-206, Tabelle 4-207, Abbildung 4-94).

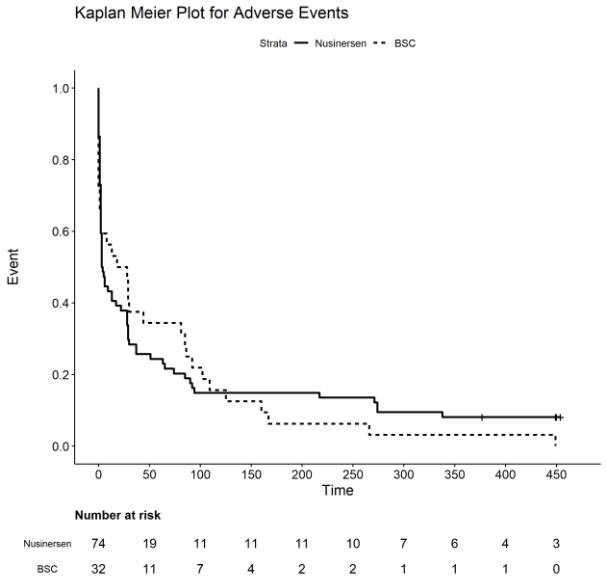


Abbildung 4-89: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE bei Typ 2 SMA“

Im Folgenden werden UEs bei Typ 2 SMA nach Organsystemen und Einzelereignissen dargestellt.

4.3.1.3.1.9.8 Typ 2 SMA – UEs (gemäß SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-208: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei Typ 2 SMA mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,93 [0,573; 1,498] 0,7558	0,88 [0,379; 2,028] 0,7583	-0,03 [-0,237; 0,173] 0,7590
Ja (%) Nein (%)	44 56	41 59			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,89 [0,594; 1,334] 0,5736	0,79 [0,345; 1,818] 0,5820	-0,06 [-0,265; 0,149] 0,5810
Ja (%) Nein (%)	53 47	47 53			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,90 [0,723; 1,115] 0,3310	0,62 [0,224; 1,737] 0,3658	-0,08 [-0,252; 0,086] 0,3368
Ja (%) Nein (%)	81 19	73 27			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	3,03 [0,972; 9,431] 0,0561	3,83 [1,053; 13,937] 0,0416	0,19 [0,046; 0,334] 0,0097
Ja (%) Nein (%)	9 91	28 72			
Untersuchungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,54 [0,155; 1,882] 0,3338	0,51 [0,127; 2,029] 0,3372	-0,06 [-0,186; 0,071] 0,3794
Ja (%) Nein (%)	13 87	7 93			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,32 [0,077; 1,367] 0,1249	0,30 [0,062; 1,407] 0,1258	-0,08 [-0,208; 0,039] 0,1786
Ja (%) Nein (%)	13 87	4 96			

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,10 [0,628; 1,929] 0,7373	1,16 [0,488; 2,767] 0,7344	0,03 [-0,164; 0,233] 0,7320
Ja (%) Nein (%)	34 66	38 62			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,67 [0,812; 3,428] 0,1640	2,05 [0,784; 5,372] 0,1434	0,15 [-0,034; 0,327] 0,1124
Ja (%) Nein (%)	22 78	36 64			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,05 [0,660; 1,671] 0,8362	1,09 [0,474; 2,518] 0,8348	0,02 [-0,184; 0,228] 0,8345
Ja (%) Nein (%)	44 56	46 54			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,95 [0,360; 2,516] 0,9199	0,94 [0,299; 2,976] 0,9201	-0,01 [-0,157; 0,142] 0,9207
Ja (%) Nein (%)	16 84	15 85			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-209: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC** bei **Typ 2 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	14 (44)	30 (41)	0,96 [0,505; 1,817] 0,8950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,1; NA]	NA [53,7; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	17 (53)	35 (47)	0,86 [0,477; 1,537] 0,6033
Median (Wochen) 95 %-KI	53,90 [14,9; NA]	NA [39,1; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	26 (81)	54 (73)	0,76 [0,467; 1,232] 0,2647
Median (Wochen) 95 %-KI	13,90 [6,3 22,9]	14,50 [9,0 35,3]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	3 (9)	21 (28)	3,26 [0,963; 11,020] 0,0576
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	4 (12)	5 (7)	0,64 [0,169; 2,418] 0,5090
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	4 (12)	3 (4)	0,33 [0,072; 1,491] 0,1492
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	11 (34)	28 (38)	1,15 [0,568; 2,308] 0,7060
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [63,7; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	7 (22)	27 (36)	1,86 [0,806; 4,303] 0,1457
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	14 (44)	34 (46)	0,99 [0,528; 1,864] 0,9795
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [24,0; NA]	NA [37,4; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	5 (16)	11 (15)	1,03 [0,354; 3,024] 0,9501
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Typ 2 SMA-Patienten bei der Betrachtung auf SOC-Ebene (Tabelle 4-208; Tabelle 4-209).

4.3.1.3.1.9.9 Typ 2 SMA – UEs (gemäß PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-210: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei Typ 2 SMA mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rückenschmerzen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	17,16 [1,068; 275,802] **0,0448**	22,84 [1,334; 391,006] **0,0309**	0,24 [0,137; 0,353] **< 0,0001**
Ja (%)	0	26			
Nein (%)	100	74			
Bronchitis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,76 [0,238; 2,405] 0,6366	0,73 [0,198; 2,698] 0,6385	-0,03 [-0,163; 0,102] 0,6531
Ja (%)	13	9			
Nein (%)	87	91			
Husten					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,436; 1,715] 0,6775	0,82 [0,322; 2,094] 0,6804	-0,04 [-0,222; 0,146] 0,6854
Ja (%)	28	24			
Nein (%)	72	76			
Gastroenteritis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,56 [0,227; 1,363] 0,1994	0,49 [0,166; 1,471] 0,2055	-0,10 [-0,259; 0,064] 0,2383
Ja (%)	22	12			
Nein (%)	78	88			
Virale Gastroenteritis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,15 [0,327; 4,067] 0,8246	1,17 [0,290; 4,737] 0,8240	0,01 [-0,109; 0,138] 0,8195
Ja (%)	9	11			
Nein (%)	91	89			
Kopfschmerzen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	3,32 [1,072; 10,257] **0,0375**	4,36 [1,204; 15,783] **0,0249**	0,22 [0,071; 0,363] **0,0036**
Ja (%)	9	31			
Nein (%)	91	69			

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gelenkkontraktur					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,29 [0,087; 0,953] **0,0414**	0,25 [0,065; 0,948] **0,0416**	-0,13 [-0,278; 0,011] 0,0707
Ja (%)	19	5			
Nein (%)	81	95			
Nasopharyngitis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,61 [0,332; 1,129] 0,1164	0,50 [0,203; 1,220] 0,1269	-0,15 [-0,339; 0,048] 0,1405
Ja (%)	38	23			
Nein (%)	62	77			
Pneumonie					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,25 [0,078; 0,785] **0,0178**	0,20 [0,055; 0,757] **0,0175**	-0,16 [-0,317; -0,013] **0,0340**
Ja (%)	22	5			
Nein (%)	78	95			
Fieber					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,02 [0,639; 1,627] 0,9361	1,03 [0,449; 2,386] 0,9360	0,01 [-0,197; 0,214] 0,9359
Ja (%)	44	45			
Nein (%)	56	55			
Rhinorrhoe					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,52 [0,171; 1,578] 0,2476	0,48 [0,134; 1,693] 0,2518	-0,08 [-0,216; 0,065] 0,2938
Ja (%)	16	8			
Nein (%)	84	92			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,63 [0,381; 1,055] 0,0794	0,48 [0,204; 1,127] 0,0919	-0,17 [-0,373; 0,030] 0,0959
Ja (%)	47	30			
Nein (%)	53	70			
Erbrechen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,27 [0,847; 6,083] 0,1030	2,77 [0,867; 8,876] 0,0856	0,16 [0,005; 0,313] 0,0431
Ja (%)	13	28			
Nein (%)	87	72			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-211: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis UEs bei Typ 2 SMA, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	19 (26)	Inf [0,000; Inf] 0,9974
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchitis			
n (%)	4 (12)	7 (9)	0,81 [0,234; 2,807] 0,7393
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	9 (28)	18 (24)	0,90 [0,398; 2,027] 0,7964
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	7 (22)	9 (12)	0,47 [0,173; 1,277] 0,1386
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Gastroenteritis			
n (%)	3 (9)	8 (11)	1,09 [0,282; 4,206] 0,9020
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerzen			
n (%)	3 (9)	23 (31)	3,68 [1,097; 12,340] **0,0348**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	6 (19)	4 (5)	0,29 [0,080; 1,045] 0,0583
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	67,10 [NA; NA]	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Nasopharyngitis			
n (%)	12 (38)	17 (23)	0,55 [0,261; 1,177] 0,1244
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [17,9; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	7 (22)	4 (5)	0,17 [0,045; 0,609] **0,0068**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	14 (44)	33 (45)	1,00 [0,534; 1,883] 0,9927
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [17,6; NA]	NA [47,4; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	5 (16)	6 (8)	0,53 [0,160; 1,789] 0,3093
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	15 (47)	22 (30)	0,58 [0,297; 1,136] 0,1123
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [39,7; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
n (%)	4 (12)	21 (28)	2,82 [0,961; 8,279] 0,0592
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich unter Nusinersen-Therapie bei Typ 2 SMA-Patienten eine mit der Applikationsweise verbundenen höhere Wahrscheinlichkeit für Rückenschmerzen oder Kopfschmerzen. Demgegenüber zeigte sich aber auch eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit eine Pneumonie zu erleiden. Zudem zeigte sich ein geringeres Risiko unter Nusinersen für Gelenkkontraktur (Tabelle 4-210). Bei den LP-bedingten Kopfschmerzen war

auch die Zeit bis zum Auftreten verringert, die Zeit bis zum Auftreten von Pneumonien war jedoch signifikant verlängert (Tabelle 4-211; Abbildung 4-90).

Kopfschmerzen **Pneumonie**

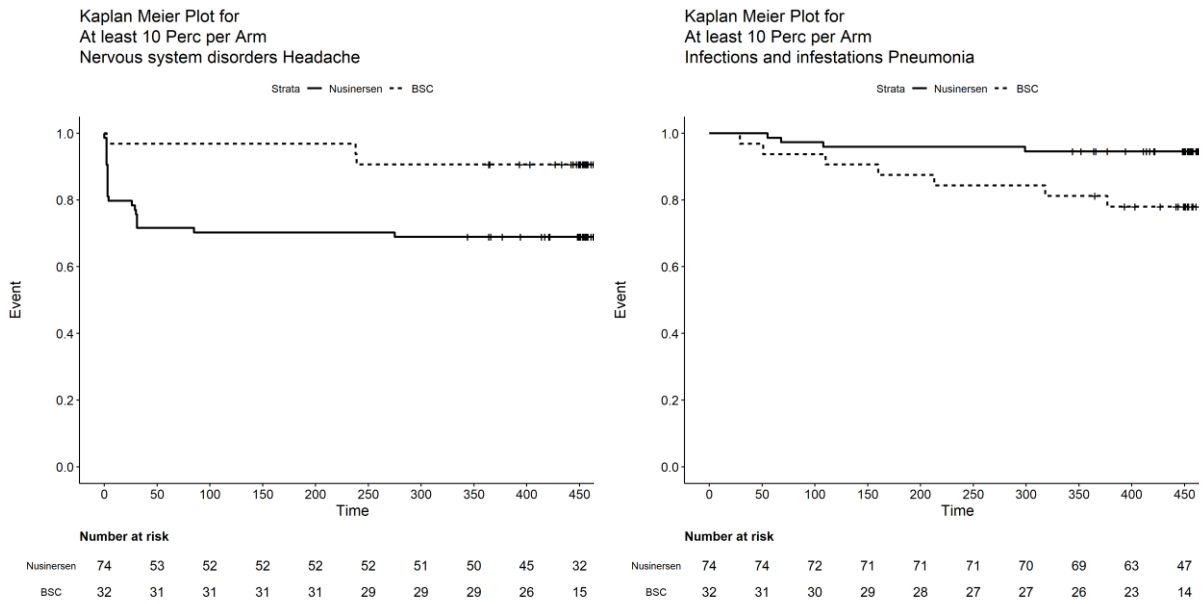


Abbildung 4-90: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis UEs bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“

4.3.1.3.1.9.10 Typ 2 SMA – UEs (gemäß Schweregrad total)

Tabelle 4-212: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit UEs gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,91 [0,838; 0,996] **0,0412**	0,14 [0,008; 2,499] 0,1804	-0,08 [-0,165; -0,005] 0,0368
Ja (%) Nein (%)	100 0	91 9			
Moderat					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,76 [0,528; 1,085] 0,1296	0,54 [0,230; 1,258] 0,1529	-0,15 [-0,355; 0,051] 0,1415
Ja (%) Nein (%)	63 37	47 53			
Moderat oder schwer					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,76 [0,528; 1,085] 0,1296	0,54 [0,230; 1,258] 0,1529	-0,15 [-0,355; 0,051] 0,1415
Ja (%) Nein (%)	63 37	47 53			
Schwer					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,30 [0,140; 12,003] 0,8186	1,31 [0,131; 13,093] 0,8182	0,01 [-0,066; 0,085] 0,8086
Ja (%) Nein (%)	3 97	4 96			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-213: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Zeit bis zum milden UE			
n (%)	32 (100)	67 (91)	0,97 [0,633; 1,491] 0,8951
10. Perzentil (Wochen)	0,00	0,00	
25. Perzentil (Wochen)	0,10	0,30	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	4,10 [0,3 11,6]	1,10 [0,4 4,1]	
75. Perzentil (Wochen)	12,70	9,00	
90. Perzentil (Wochen)	23,90	39,10	
Zeit bis zum moderaten UE			
n (%)	20 (62)	35 (47)	0,61 [0,349; 1,061] 0,0801
10. Perzentil (Wochen)	0,00	0,40	
25. Perzentil (Wochen)	5,80	12,00	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	33,20 [7,3; NA]	NA [45,0; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten oder schweren UE			
n (%)	20 (62)	35 (47)	0,61 [0,351; 1,068] 0,0838
10. Perzentil (Wochen)	0,00	0,40	
25. Perzentil (Wochen)	5,80	11,90	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	33,20 [7,3; NA]	NA [45,0; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

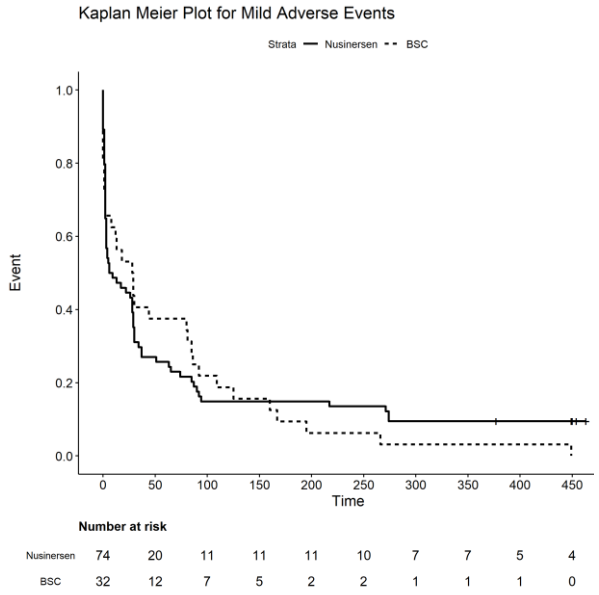
CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	32	74	
Zeit bis zum schweren UE			
n (%)	1 (3)	3 (4)	1,06 [0,106; 10,580] 0,9603
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

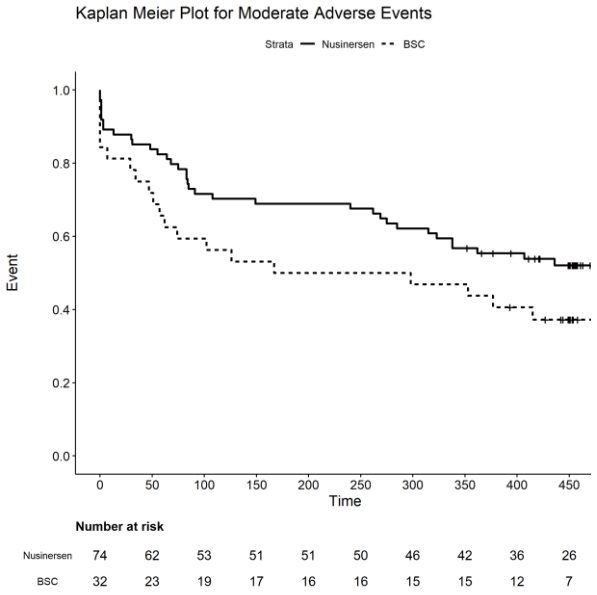
Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei der Betrachtung der UEs gemäß Schweregrad zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für milde UEs unter Nusinersen (Tabelle 4-212). Bei der Zeit bis zum Eintreten eines UEs zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-213 und Abbildung 4-91).

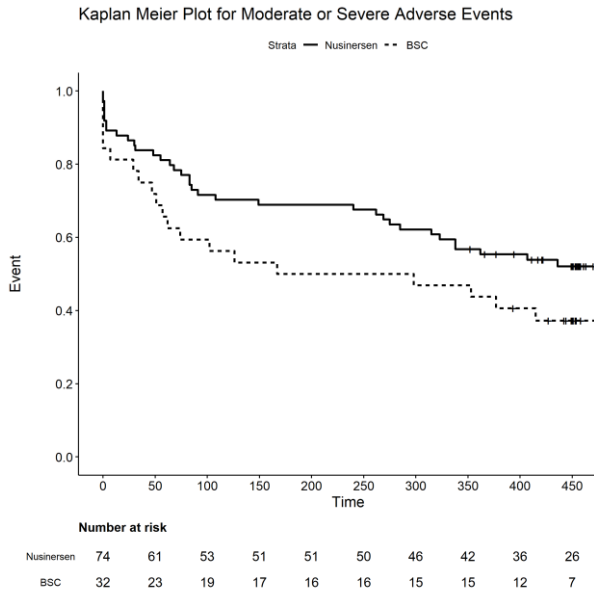
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

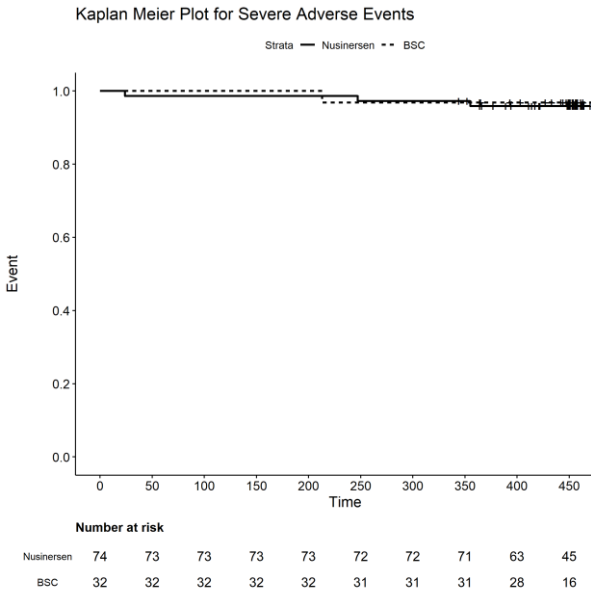


Abbildung 4-91: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 2 SMA“

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach Organsystemen und Einzelereignissen bei Typ 2 SMA dargestellt.

4.3.1.3.1.9.11 Typ 2 SMA – UEs (gemäß Schweregrad nach SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-214: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,05 [0,615; 1,775] 0,8705	1,07 [0,457; 2,524] 0,8698	0,02 [-0,184; 0,218] 0,8693
Ja (%) Nein (%)	38 62	39 61			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,84 [0,525; 1,332] 0,4507	0,73 [0,316; 1,686] 0,4617	-0,08 [-0,282; 0,129] 0,4637
Ja (%) Nein (%)	47 53	39 61			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,679; 1,102] 0,2395	0,58 [0,221; 1,538] 0,2757	-0,11 [-0,284; 0,073] 0,2466
Ja (%) Nein (%)	78 22	68 32			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,74 [0,872; 8,605] 0,0846	3,34 [0,912; 12,230] 0,0687	0,16 [0,021; 0,305] 0,0242
Ja (%) Nein (%)	9 91	26 74			
Untersuchungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,54 [0,155; 1,882] 0,3338	0,51 [0,127; 2,029] 0,3372	-0,06 [-0,186; 0,071] 0,3794
Ja (%) Nein (%)	13 87	7 93			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,32 [0,077; 1,367] 0,1249	0,30 [0,062; 1,407] 0,1258	-0,08 [-0,208; 0,039] 0,1786
Ja (%) Nein (%)	13 87	4 96			

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,04 [0,564; 1,910] 0,9050	1,06 [0,433; 2,577] 0,9047	0,01 [-0,181; 0,205] 0,9043
Ja (%) Nein (%)	31 69	32 68			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,73 [0,783; 3,822] 0,1755	2,08 [0,756; 5,724] 0,1562	0,14 [-0,035; 0,309] 0,1195
Ja (%) Nein (%)	19 81	32 68			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,93 [0,559; 1,552] 0,7850	0,89 [0,381; 2,076] 0,7868	-0,03 [-0,231; 0,175] 0,7877
Ja (%) Nein (%)	41 59	38 62			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,95 [0,360; 2,516] 0,9199	0,94 [0,299; 2,976] 0,9201	-0,01 [-0,157; 0,142] 0,9207
Ja (%) Nein (%)	16 84	15 85			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-215: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	12 (38)	29 (39)	1,07 [0,544; 2,115] 0,8398
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,7; NA]	NA [53,7; NA]	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	15 (47)	29 (39)	0,88 [0,470; 1,656] 0,6965
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [17,6; NA]	NA [57,9; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	25 (78)	50 (68)	0,71 [0,432; 1,164] 0,1744
Median (Wochen) 95 %-KI	14,40 [6,7 26,9]	29,60 [12,6 52,9]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	3 (9)	19 (26)	2,90 [0,851; 9,910] 0,0888
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	4 (12)	5 (7)	0,64 [0,169; 2,418] 0,5090
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	4 (12)	3 (4)	0,33 [0,073; 1,501] 0,1516
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	10 (31)	24 (32)	1,08 [0,513; 2,264] 0,8438
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [64,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	6 (19)	24 (32)	1,93 [0,781; 4,747] 0,1548
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [65,9; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	13 (41)	28 (38)	0,84 [0,429; 1,635] 0,6025
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [29,1; NA]	NA [63,9; NA]	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	5 (16)	11 (15)	1,05 [0,360; 3,077] 0,9249
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen BSC- oder Nusinersen-behandelten Typ 2 SMA-Patienten (Tabelle 4-214, Tabelle 4-215).

Tabelle 4-216: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,26 [0,066; 1,021] 0,0536	0,23 [0,051; 1,021] 0,0533	-0,12 [-0,249; 0,018] 0,0896
Ja (%)	16	4			
Nein (%)	84	96			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,78 [0,283; 2,140] 0,6273	0,75 [0,229; 2,438] 0,6296	-0,03 [-0,181; 0,112] 0,6425
Ja (%)	16	12			
Nein (%)	84	88			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,58 [0,341; 0,975] **0,0400**	0,42 [0,177; 0,995] **0,0487**	-0,20 [-0,399; 0,002] 0,0522
Ja (%)	47	27			
Nein (%)	53	73			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,280; 2,668] 0,8005	0,85 [0,236; 3,049] 0,8012	-0,02 [-0,152; 0,118] 0,8058
Ja (%)	13	11			
Nein (%)	87	89			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,19 [0,409; 3,455] 0,7502	1,22 [0,358; 4,173] 0,7487	0,02 [-0,117; 0,164] 0,7412
Ja (%)	13	15			
Nein (%)	87	85			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-217: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	5 (16)	3 (4)	0,27 [0,064; 1,174] 0,0812
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	5 (16)	9 (12)	0,66 [0,217; 1,989] 0,4568
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	15 (47)	20 (27)	0,50 [0,251; 0,991] **0,0470**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,4; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	4 (12)	8 (11)	0,82 [0,244; 2,773] 0,7520
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (12)	11 (15)	1,28 [0,405; 4,050] 0,6734
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es war ein signifikanter Unterschied zwischen BSC- oder Nusinersen-behandelten Typ 2 SMA-Patienten bei Infektionen und parasitären Erkrankungen zu beobachten. Der Unterschied war signifikant zugunsten einer Nusinersen-Behandlung (Tabelle 4-216, Tabelle 4-217, Abbildung 4-92).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

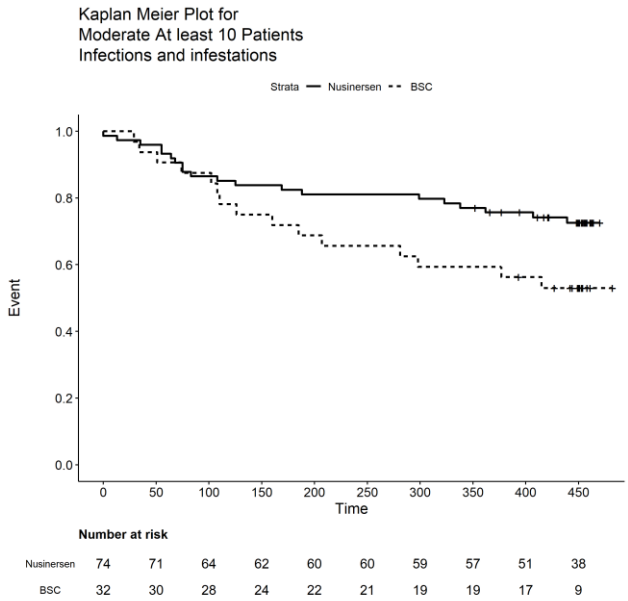


Abbildung 4-92: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“

Tabelle 4-218: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA mit moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,26 [0,066; 1,021] 0,0536	0,23 [0,051; 1,021] 0,0533	-0,12 [-0,249; 0,018] 0,0896
Ja (%)	16	4			
Nein (%)	84	96			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,78 [0,283; 2,140] 0,6273	0,75 [0,229; 2,438] 0,6296	-0,03 [-0,181; 0,112] 0,6425
Ja (%)	16	12			
Nein (%)	84	88			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,63 [0,381; 1,055] 0,0794	0,48 [0,204; 1,127] 0,0919	-0,17 [-0,373; 0,030] 0,0959
Ja (%)	47	30			
Nein (%)	53	70			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,280; 2,668] 0,8005	0,85 [0,236; 3,049] 0,8012	-0,02 [-0,152; 0,118] 0,8058
Ja (%)	13	11			
Nein (%)	87	89			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,19 [0,409; 3,455] 0,7502	1,22 [0,358; 4,173] 0,7487	0,02 [-0,117; 0,164] 0,7412
Ja (%)	13	15			
Nein (%)	87	85			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-219: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	5 (16)	3 (4)	0,27 [0,064; 1,174] 0,0812
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	5 (16)	9 (12)	0,66 [0,217; 1,989] 0,4568
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	15 (47)	22 (30)	0,54 [0,276; 1,059] 0,0729
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,4; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	4 (12)	8 (11)	0,82 [0,244; 2,773] 0,7520
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (12)	11 (15)	1,28 [0,405; 4,050] 0,6734
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es lag kein Therapieunterschied bei moderaten oder schweren UEs bei Typ 2 SMA-Patienten vor (Tabelle 4-218, Tabelle 4-219).

Es lagen keine schweren Ereignisse bei 5 % Patienten in einem Studienarm gemäß SOC vor.

4.3.1.3.1.9.12 Typ 2 SMA – UEs (gemäß Schweregrad nach PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-220: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA** mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rückenschmerzen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	13,64 [0,841; 221,239] 0,0660	16,93 [0,981; 292,269] 0,0516	0,19 [0,091; 0,292] **0,0002**
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Husten					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,92 [0,442; 1,909] 0,8206	0,89 [0,341; 2,351] 0,8215	-0,02 [-0,198; 0,158] 0,8234
Ja (%)	25	23			
Nein (%)	75	77			
Gastroenteritis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,65 [0,196; 2,143] 0,4778	0,62 [0,162; 2,358] 0,4808	-0,04 [-0,174; 0,087] 0,5091
Ja (%)	13	8			
Nein (%)	87	92			
Virale Gastroenteritis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	1,15 [0,327; 4,067] 0,8246	1,17 [0,290; 4,737] 0,8240	0,01 [-0,109; 0,138] 0,8195
Ja (%)	9	11			
Nein (%)	91	89			
Kopfschmerzen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,88 [0,922; 9,018] 0,0688	3,58 [0,981; 13,067] 0,0535	0,18 [0,034; 0,320] **0,0155**
Ja (%)	9	27			
Nein (%)	91	73			
Gelenkkontraktur					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,35 [0,099; 1,205] 0,0954	0,31 [0,077; 1,236] 0,0968	-0,10 [-0,238; 0,034] 0,1406
Ja (%)	16	5			
Nein (%)	84	95			

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Nasopharyngitis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,63 [0,330; 1,200] 0,1595	0,53 [0,211; 1,316] 0,1699	-0,13 [-0,317; 0,062] 0,1870
Ja (%) Nein (%)	34 66	22 78			
Fieber					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,514; 1,456] 0,5848	0,79 [0,338; 1,855] 0,5909	-0,05 [-0,257; 0,147] 0,5942
Ja (%) Nein (%)	41 59	35 65			
Rhinorrhoe					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,52 [0,171; 1,578] 0,2476	0,48 [0,134; 1,693] 0,2518	-0,08 [-0,215; 0,065] 0,2938
Ja (%) Nein (%)	16 84	8 92			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,58 [0,341; 0,975] **0,0400**	0,42 [0,177; 0,995] **0,0487**	-0,20 [-0,399; 0,002] 0,0522
Ja (%) Nein (%)	47 53	27 73			
Erbrechen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	2,74 [0,872; 8,605] 0,0846	3,34 [0,912; 12,230] 0,0687	0,16 [0,021; 0,305] 0,0242
Ja (%) Nein (%)	9 91	26 74			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-221: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	15 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9977
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	8 (25)	17 (23)	0,96 [0,408; 2,258] 0,9247
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	4 (12)	6 (8)	0,57 [0,156; 2,056] 0,3876
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Gastroenteritis			
n (%)	3 (9)	8 (11)	1,09 [0,282; 4,206] 0,9020
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerzen			
n (%)	3 (9)	20 (27)	3,10 [0,913; 10,500] 0,0697
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	5 (16)	4 (5)	0,36 [0,095; 1,364] 0,1326
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	67,10 [NA; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	11 (34)	16 (22)	0,59 [0,270; 1,287] 0,1849
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,0; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Fieber			
n (%)	13 (41)	26 (35)	0,94 [0,478; 1,830] 0,8447
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,7; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	5 (16)	6 (8)	0,53 [0,160; 1,789] 0,3093
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	15 (47)	20 (27)	0,52 [0,261; 1,025] 0,0590
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,6; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
n (%)	3 (9)	19 (26)	3,37 [0,991; 11,480] 0,0517
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Nusinersen-behandelte Patienten zeigten ein signifikant geringeres Risiko für milde Infektion der oberen Atemwege im Vergleich zu BSC-behandelten Typ 2 SMA-Patienten, die Zeit bis zum Auftreten war hierbei nicht signifikant verlängert. (Tabelle 4-220, Tabelle 4-221).

Tabelle 4-222: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 2 SMA** mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gastroenteritis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,22 [0,042; 1,121] 0,0682	0,19 [0,034; 1,122] 0,0670	-0,10 [-0,218; 0,022] 0,1107
Ja (%)	13	3			
Nein (%)	87	97			
Nasopharyngitis					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,22 [0,042; 1,121] 0,0682	0,19 [0,034; 1,122] 0,0670	-0,10 [-0,218; 0,022] 0,1107
Ja (%)	13	3			
Nein (%)	87	97			
Pneumonie					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,29 [0,087; 0,953] **0,0414**	0,25 [0,065; 0,948] **0,0416**	-0,13 [-0,278; 0,011] 0,0707
Ja (%)	19	5			
Nein (%)	81	95			
Fieber					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,86 [0,280; 2,668] 0,8005	0,85 [0,236; 3,049] 0,8012	-0,02 [-0,152; 0,118] 0,8058
Ja (%)	13	11			
Nein (%)	87	89			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-223: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Gastroenteritis			
n (%)	4 (12)	2 (3)	0,22 [0,039; 1,210] 0,0815
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	4 (12)	2 (3)	0,22 [0,039; 1,222] 0,0833
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	6 (19)	4 (5)	0,18 [0,047; 0,704] **0,0136**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	4 (12)	8 (11)	0,71 [0,211; 2,415] 0,5875
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es bestand ein signifikanter Behandlungsunterschied bei moderaten Pneumonien zugunsten von Nusinersen sowohl bei der Anzahl der Patienten, als auch in der Zeit bis zum Auftreten (Tabelle 4-222, Tabelle 4-223, Abbildung 4-93).

Pneumonie

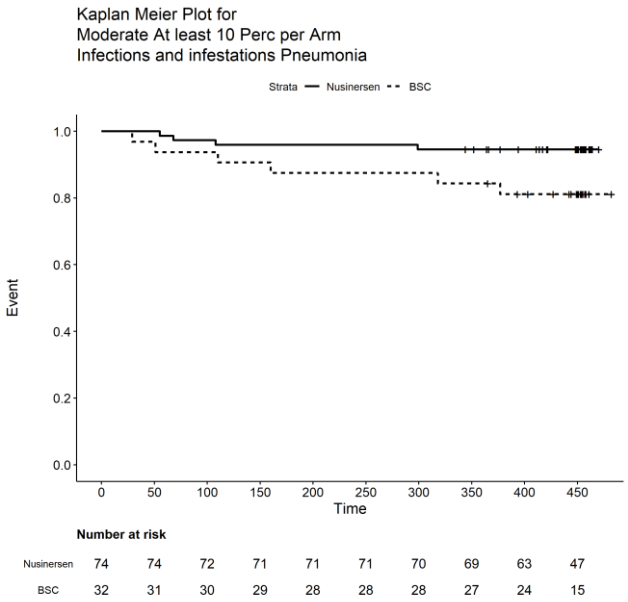


Abbildung 4-93: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“

4.3.1.3.1.9.13 Typ 3 SMA – UEs (total)

Tabelle 4-224: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,833; 1,200] 1,0000	1,00 [0,018; 55,267] 1,0000	0,00 [-0,174; 0,174] 1,0000
Ja (%)	100	100			
Nein (%)	0	0			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UE = Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-225: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zum UE			
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,848 [1,037; 7,822] **0,0423**
10. Perzentil (Wochen)	1,0	0,0	
25. Perzentil (Wochen)	2,0	0,3	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	14,1 [0,1; 31,9]	0,40 [0,0; 4,1]	
75. Perzentil (Wochen)	31,9	4,1	
90. Perzentil (Wochen)	50,1	17,1	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit UEs auf (Tabelle 4-224). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Nusinersen bei der zeitlichen Betrachtung der Ergebnisse (Tabelle 4-225). Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis ca. Woche 7 zusammen, danach separieren sie sich (Abbildung 4-94). Das Risiko war unter Nusinersen-Behandlung signifikant erhöht (p = 0,0423).

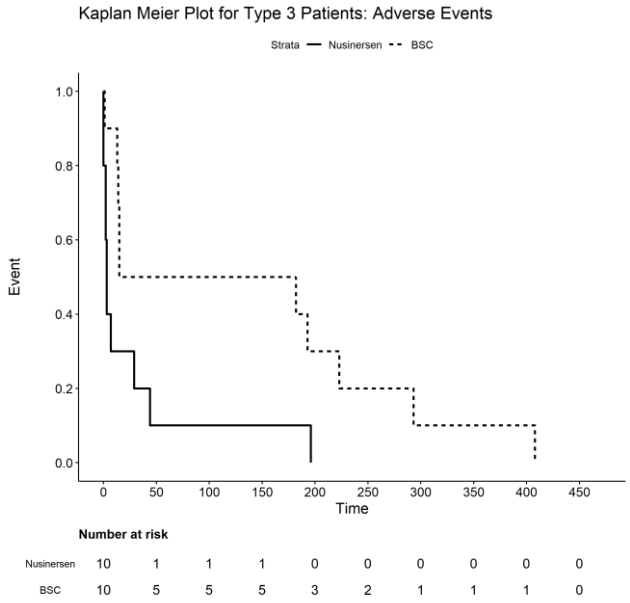


Abbildung 4-94: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE bei Typ 3 SMA“

Im Folgenden werden UEs bei Typ 3 SMA nach Organsystemen und Einzelereignissen dargestellt.

4.3.1.3.1.9.14 Typ 3 SMA – UEs (gemäß SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-226: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit UEs, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Herzerkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,67 [0,538; 5,168] 0,3763	2,33 [0,373; 14,613] 0,3654	0,20 [-0,220; 0,620] 0,3511
Ja (%) Nein (%)	30 70	50 50			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,540] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Erkrankungen des Immunsystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%) Nein (%)	0 100	30 70			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,747; 1,339] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	90 10	90 10			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,50 [0,625; 9,996] 0,1950	4,00 [0,550; 29,096] 0,1709	0,30 [-0,097; 0,697] 0,1384
Ja (%)	20	50			
Nein (%)	80	50			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%)	10	10			
Nein (%)	90	90			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,173; 5,772] 1,0000	1,00 [0,112; 8,947] 1,0000	0,00 [-0,351; 0,351] 1,0000
Ja (%)	20	20			
Nein (%)	80	80			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%)	0	30			
Nein (%)	100	70			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,772] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%)	30	30			
Nein (%)	70	70			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,00 [0,214; 18,687] 0,5432	2,25 [0,170; 29,767] 0,5383	0,10 [-0,210; 0,410] 0,5271
Ja (%)	10	20			
Nein (%)	90	80			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-227: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC** bei **Typ 3 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,0; NA]	
Herzerkrankungen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	3 (30)	5 (50)	2,35 [0,541; 10,200] 0,2542
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	47,00 [0,4; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (10)	3 (30)	2,99 [0,310; 28,780] 0,3436
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [20,9; NA]	
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [3,1; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	9 (90)	9 (90)	1,29 [0,487; 3,407] 0,6105
Median (Wochen) 95 %-KI	32,10 [1,9 56,4]	12,50 [0,0 28,0]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	2 (20)	5 (50)	6,51 [0,742; 57,110] 0,0909
Median (Wochen) 95 %-KI	65,70 [38,6; NA]	55,40 [0,0; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,90 [0,054; 15,030] 0,9430
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [39,4; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	2 (20)	2 (20)	2,00 [0,229; 17,550] 0,5300
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [24,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	3 (30)	3 (30)	1,01 [0,202; 5,014] 0,9930
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [0,0; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	1 (10)	2 (20)	2,02 [0,181; 22,650] 0,5679
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [0,3; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Typ 3 SMA-Patienten (Tabelle 4-226, Tabelle 4-227).

4.3.1.3.1.9.15 Typ 3 SMA – UEs (gemäß PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-228: CHERISH – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Bauch aufgetrieben					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Agiertheit postoperativ					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Anämie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Arthralgie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Rückenschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	0 100	20 80			
Bronchiolitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Bronchitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Konjunktivitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Obstipation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,20 [0,011; 3,705] 0,2799	0,16 [0,007; 3,848] 0,2600	-0,18 [-0,458; 0,095] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	20 80	0 100			
Hornhautabschürfung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Husten					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%) Nein (%)	0 100	30 70			
Krupp infektiös					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Dehydratation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Diarrhoe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Arzneimittelüberempfindlichkeit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Ohreninfektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,50 [0,053; 4,672] 0,5432	0,44 [0,034; 5,880] 0,5383	-0,10 [-0,410; 0,210] 0,5271
Ja (%) Nein (%)	20 80	10 90			
Erythem					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Fäkulom					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Sturz					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Oberschenkelfraktur					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Fremdkörper					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gastroenteritis durch Rotavirus					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Virale Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Hand-Fuß-Mund-Krankheit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Kopfverletzung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Kopfschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Grippe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Gelenkkontraktur					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gelenksluxation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Hauteinriss					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Befall durch Läuse					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Bänderzerrung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Infektion der unteren Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Muskelkontraktionen unwillkürlich					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	0 100	20 80			
Nasopharyngitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,771] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	30 70	30 70			
Übelkeit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Otitis media					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Hautschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Pharyngitis durch Streptokokken					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Pneumonie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Schmerzen während eines Eingriffes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Fieber					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,540] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Atemerkrankung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Atemwegkongestion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Rhinorrhoe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,20 [0,011; 3,705] 0,2799	0,16 [0,007; 3,848] 0,2600	-0,18 [-0,458; 0,095] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	20 80	0 100			
Scharlach					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Jahreszeitbedingte Allergie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	0 100	20 80			
Niesen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Zellulitis an der Stomastelle					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Schwellendes Gesicht					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Tachykardie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Kongestion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,75 [0,223; 2,524] 0,6422	0,64 [0,101; 4,097] 0,6401	-0,10 [-0,516; 0,316] 0,6374
Ja (%) Nein (%)	40 60	30 70			
Harninkontinenz					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Vitamin D-Mangel					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Erbrechen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,540] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Giemen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-229: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis **UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bauch aufgetrieben			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,0; NA]	
Agiertheit postoperativ			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [4,0; NA]	
Anämie			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,0; NA]	
Arthralgie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,6; NA]	NA [NA; NA]	
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,4; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [23,9; NA]	
Bronchitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [28,0; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Konjunktivitis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,0; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
n (%)	2 (20)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Hornhautabschürfung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [63,9; NA]	
Husten			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	
Krupp infektiös			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,1; NA]	NA [NA; NA]	
Dehydratation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	
Diarrhoe			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [34,6; NA]	
Arzneimittelüberempfindlichkeit			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [28,3; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Ohreninfektion			
n (%)	2 (20)	1 (10)	0,42 [0,038; 4,773] 0,4869
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,0; NA]	NA [5,1; NA]	
Erythem			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [64,1; NA]	
Fäkulom			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Sturz			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	
Oberschenkelfraktur			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Fremdkörper			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [38,6; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,00 [0,000; Inf] 0,9981
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [50,9; NA]	NA [13,6; NA]	
Gastroenteritis durch Rotavirus			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [53,1; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Virale Gastroenteritis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9971
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [NA; NA]	
Hand-Fuß-Mund-Krankheit			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9997
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [56,4; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfverletzung			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9997
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [65,7; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerzen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Grippe			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9959
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,6; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [24,1; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenksluxation			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [37,4; NA]	
Hauteinriss			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [45,6; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Befall durch Läuse			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [31,9; NA]	
Bänderzerrung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [38,9; NA]	
Infektion der unteren Atemwege			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,1; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelkontraktionen unwillkürlich			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	3 (30)	3 (30)	1,24 [0,239; 6,398] 0,8001
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,0; NA]	NA [0,4; NA]	
Übelkeit			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [NA; NA]	
Otitis media			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,99 [0,061; 16,100] 0,9954
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [28,0; NA]	NA [0,0; NA]	
Hautschmerzen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,7; NA]	
Pharyngitis durch Streptokokken			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [26,6; NA]	
Pneumonie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [58,3; NA]	NA [NA; NA]	
Schmerzen während eines Eingriffes			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,1; NA]	
Fieber			
n (%)	1 (10)	3 (30)	2,99 [0,310; 28,780] 0,3436
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [20,9; NA]	
Atemerkrankung			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [28,1; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,69 [0,029; 16,370] 0,8176
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [6,3; NA]	
Atemwegkongestion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [36,4; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Rhinorrhoe			
n (%)	2 (20)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Scharlach			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [42,7; NA]	NA [NA; NA]	
Jahreszeitbedingte Allergie			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [3,1; NA]	
Niesen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9971
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,4; NA]	NA [NA; NA]	
Zellulitis an der Stomastelle			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,1; NA]	
Schwellendes Gesicht			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [NA; NA]	
Tachykardie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Kongestion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [23,6; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	4 (40)	3 (30)	0,69 [0,150; 3,142] 0,6267
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Harninkontinenz			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,9; NA]	
Vitamin D-Mangel			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,4; NA]	
Erbrechen			
n (%)	1 (10)	3 (30)	4,29 [0,413; 44,670] 0,2227
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Giemen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied auf PT-Ebene (Tabelle 4-228, Tabelle 4-229).

4.3.1.3.1.9.16 Typ 3 SMA – UEs (gemäß Schweregrad total)

Tabelle 4-230: CHERISH – Ergebnisse zu „**Anzahl** der Patienten mit **UEs gemäß Schweregrad** bei **Typ 3 SMA**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs gemäß Schweregrad bei Typ 3 SMA					
Mild					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,11 [0,846; 1,445] 0,4640	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	90 10	100 0			
Moderat					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,33 [0,396; 4,487] 0,6422	1,56 [0,244; 9,913] 0,6401	0,10 [-0,316; 0,516] 0,6374
Ja (%) Nein (%)	30 70	40 60			
Moderat oder schwer					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,33 [0,396; 4,487] 0,6422	1,56 [0,244; 9,913] 0,6401	0,10 [-0,316; 0,516] 0,6374
Ja (%) Nein (%)	30 70	40 60			
Schwer					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,50 [0,053; 4,672] 0,5432	0,44 [0,034; 5,880] 0,5383	-0,10 [-0,410; 0,210] 0,5271
Ja (%) Nein (%)	20 80	10 90			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-231: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zum milden UE Mild			
n (%)	9 (90)	10 (100)	2,87 [1,047; 7,860] **0,0405**
10. Perzentil (Wochen)	1,10	0,00	
25. Perzentil (Wochen)	2,10	0,30	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	14,20 [0,1 38,3]	0,40 [0,0 4,1]	
75. Perzentil (Wochen)	38,30	4,10	
90. Perzentil (Wochen)	53,00	17,10	
Zeit bis zum moderaten UE			
n (%)	3 (30)	4 (40)	1,23 [0,269; 5,667] 0,7866
10. Perzentil (Wochen)	16,90	2,30	
25. Perzentil (Wochen)	58,30	32,40	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [0,6; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten oder schweren UE			
n (%)	3 (30)	4 (40)	1,23 [0,269; 5,667] 0,7866
10. Perzentil (Wochen)	16,90	2,30	
25. Perzentil (Wochen)	58,30	32,40	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [0,6; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

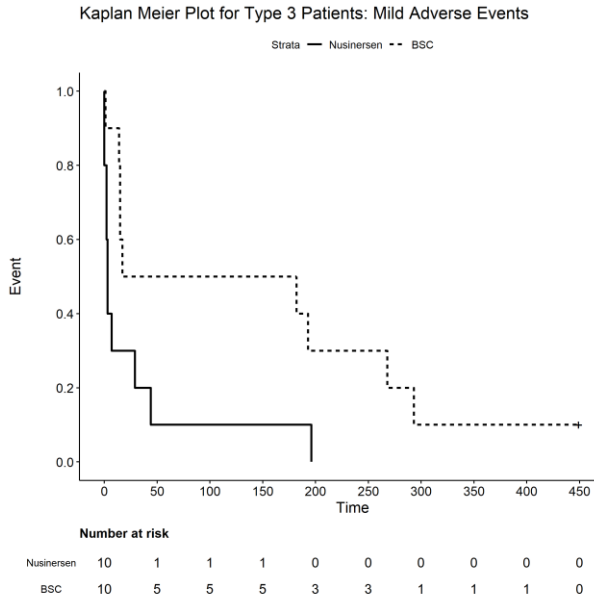
CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zum schweren UE			
n (%)	2 (20)	1 (10)	0,43 [0,034; 5,355] 0,5107
10. Perzentil (Wochen)	55,60	47,10	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [50,9; NA]	NA [47,1; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, UE = Unerwünschtes Ereignis

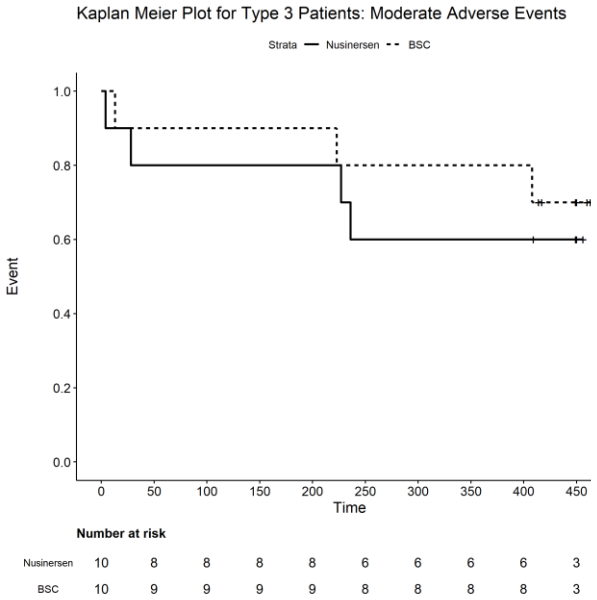
Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei der Betrachtung der UEs gemäß Schweregrad zeigte sich kein Behandlungsunterschied bei der Anzahl an Patienten (Tabelle 4-230). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für moderate, moderate oder schwere und für schwere UEs, für milde UEs lag ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen vor (Tabelle 4-231, Abbildung 4-95). In der Kurve für milde UEs ist eine Trennung zu beobachten, während es bei den Kurven zu moderaten, moderaten oder schweren oder schweren UEs nicht zu einer deutlichen Trennung führt. Milde UEs lassen sich auf die mit der LP einhergehenden Nebenwirkungen zurückzuführen und sind bei einem derartigen Eingriff zu erwarten.

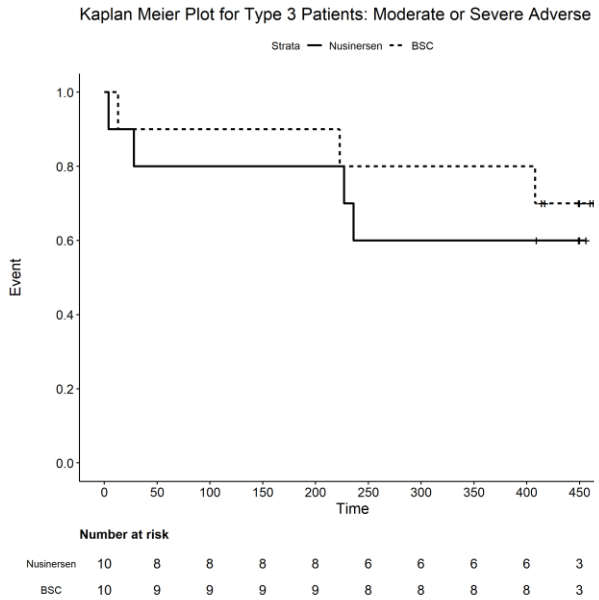
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

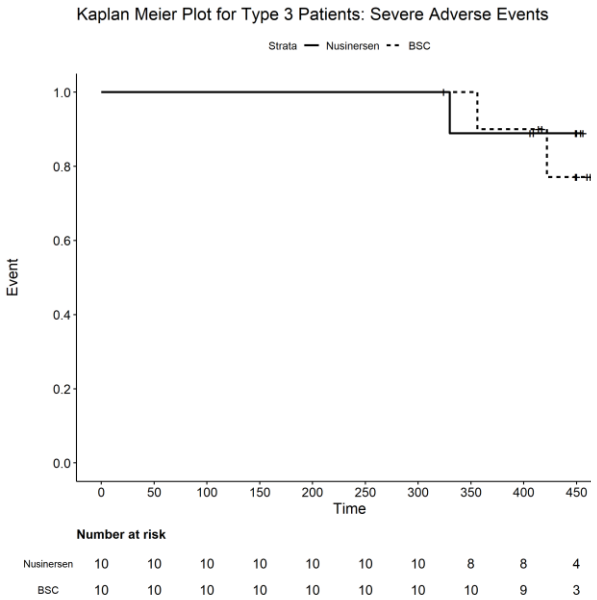


Abbildung 4-95: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit zum UE gemäß Schweregrad bei Typ 3 SMA“

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach Organsystemen und Einzelereignissen bei Typ 3 SMA dargestellt.

4.3.1.3.1.9.17 Typ 3 SMA – UEs (gemäß Schweregrad nach SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-232: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Herzerkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,00 [0,468; 8,556] 0,3500	2,67 [0,361; 19,712] 0,3365	0,20 [-0,192; 0,592] 0,3173
Ja (%) Nein (%)	20 80	40 60			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,540] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Erkrankungen des Immunsystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%) Nein (%)	0 100	30 70			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,12 [0,775; 1,633] 0,5354	2,25 [0,170; 29,767] 0,5383	0,10 [-0,210; 0,410] 0,5271
Ja (%) Nein (%)	80 20	90 10			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	2,00 [0,468; 8,557] 0,3500	2,67 [0,361; 19,712] 0,3365	0,20 [-0,192; 0,592] 0,3173
Ja (%) Nein (%)	20 80	40 60			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,173; 5,772] 1,0000	1,00 [0,112; 8,947] 1,0000	0,00 [-0,351; 0,351] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	20 80	20 80			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%) Nein (%)	0 100	30 70			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,772] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	30 70	30 70			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	0 100	20 80			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-233: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,0; NA]	
Herzerkrankungen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	2 (20)	4 (40)	2,61 [0,460; 14,860] 0,2787
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (10)	3 (30)	2,99 [0,310; 28,780] 0,3436
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [20,9; NA]	
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [3,1; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	8 (80)	9 (90)	1,48 [0,542; 4,055] 0,4427
Median (Wochen) 95 %-KI	32,10 [2,0 56,4]	12,50 [0,0 28,0]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	2 (20)	4 (40)	5,10 [0,545; 47,820] 0,1534
Median (Wochen) 95 %-KI	65,70 [38,6; NA]	NA [0,0; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,4; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	2 (20)	2 (20)	2,00 [0,229; 17,550] 0,5300
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [24,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	3 (30)	3 (30)	1,01 [0,202; 5,014] 0,9930
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [0,0; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen BSC- oder Nusinersen-behandelten Typ 3 SMA-Patienten bei milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-232, Tabelle 4-233).

Tabelle 4-234: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,772] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	30 70	30 70			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-235: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,89 [0,053; 15,100] 0,9378
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [47,0; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	3 (30)	3 (30)	0,94 [0,187; 4,674] 0,9353
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [0,6; NA]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [4,0; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es war kein Unterschied zwischen BSC- oder Nusinersen-behandelten Typ 3 SMA-Patienten bei moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zu beobachten (Tabelle 4-234, Tabelle 4-235).

Tabelle 4-236: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA mit moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,772] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	30 70	30 70			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-237: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,89 [0,053; 15,100] 0,9378
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [47,0; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	3 (30)	3 (30)	0,94 [0,187; 4,674] 0,9353
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [0,6; NA]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [4,0; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es wurde kein Unterschied bei moderaten oder schweren UEs innerhalb der CHERISH-Studie bei Typ 3 SMA-Patienten gezeigt, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten (Tabelle 4-236, Tabelle 4-237).

Tabelle 4-238: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,20 [0,011; 3,705] 0,2799	0,16 [0,007; 3,848] 0,2600	-0,18 [-0,458; 0,095] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	20 80	0 100			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-239: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,89 [0,053; 15,100] 0,9378
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [47,1; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	2 (20)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [50,9; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es bestand kein Behandlungsunterschied bei schweren UEs nach SOC (Tabelle 4-238, Tabelle 4-239).

4.3.1.3.1.9.18 Typ 3 SMA – UEs (gemäß Schweregrad nach PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-240: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Anämie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Arthralgie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Rückenschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	0 100	20 80			
Bronchitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Konjunktivitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Obstipation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Husten					
n (%)	10 (100)	10 (100)	7,00 [0,408; 120,157] 0,1797	9,80 [0,438; 219,247] 0,1500	0,27 [-0,029; 0,574] 0,0763
Ja (%)	0	30			
Nein (%)	100	70			
Krupp infektiös					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Diarrhoe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Arzneimittelüberempfindlichkeit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Ohreninfektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%)	10	10			
Nein (%)	90	90			
Erythem					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Sturz					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Oberschenkelfraktur					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Fremdkörper					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Gastroenteritis durch Rotavirus					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Hand-Fuß-Mund-Krankheit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Kopfverletzung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Kopfschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Gelenkkontraktur					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gelenksluxation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Hauteinriss					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Befall durch Läuse					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Infektion der unteren Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Muskelkontraktionen unwillkürlich					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Nasopharyngitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,262; 3,815] 1,0000	1,00 [0,148; 6,771] 1,0000	0,00 [-0,402; 0,402] 1,0000
Ja (%)	30	30			
Nein (%)	70	70			
Übelkeit					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Otitis media					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%)	10	10			
Nein (%)	90	90			
Hautschmerzen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Pharyngitis durch Streptokokken					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Schmerzen während eines Eingriffes					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Fieber					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,540] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Atemerkrankung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Atemwegkongestion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Rhinorrhoe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,20 [0,011; 3,705] 0,2799	0,16 [0,007; 3,848] 0,2600	-0,18 [-0,458; 0,095] 0,1976
Ja (%) Nein (%)	20 80	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Scharlach					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Jahreszeitbedingte Allergie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	5,00 [0,270; 92,622] 0,2799	6,18 [0,260; 146,777] 0,2600	0,18 [-0,095; 0,458] 0,1976
Ja (%)	0	20			
Nein (%)	100	80			
Niesen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Tachykardie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%)	10	0			
Nein (%)	90	100			
Kongestion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,50 [0,117; 2,139] 0,3500	0,38 [0,051; 2,772] 0,3365	-0,20 [-0,592; 0,192] 0,3173
Ja (%)	40	20			
Nein (%)	60	80			
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			
Vitamin D-Mangel					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%)	0	10			
Nein (%)	100	90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Fieber					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,372; 24,171] 0,3021	3,86 [0,327; 45,570] 0,2840	0,20 [-0,140; 0,539] 0,2482
Ja (%) Nein (%)	10 90	30 70			
Giemen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-241: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Anämie			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,0; NA]	
Arthralgie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [27,6; NA]	NA [NA; NA]	
Rückenschmerzen			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,4; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bronchitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [28,0; NA]	
Konjunktivitis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,0; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [55,6; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	0 (0)	3 (30)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	
Krupp infektiös			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,1; NA]	NA [NA; NA]	
Diarrhoe			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [34,6; NA]	
Arzneimittelüberempfindlichkeit			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [28,3; NA]	
Ohreninfektion			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,80 [0,050; 13,010] 0,8782
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,0; NA]	NA [5,1; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Erythem			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [64,1; NA]	
Sturz			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	
Oberschenkelfraktur			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Fremdkörper			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [38,6; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	0,00 [0,000; Inf] 0,9999
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [13,6; NA]	
Gastroenteritis durch Rotavirus			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [53,1; NA]	
Hand-Fuß-Mund-Krankheit			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9997
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [56,4; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfverletzung			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9997
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [65,7; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Kopfschmerzen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Gelenkkontraktur			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [24,1; NA]	NA [NA; NA]	
Gelenksluxation			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [37,4; NA]	
Hauteinriss			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [45,6; NA]	
Befall durch Läuse			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [31,9; NA]	
Infektion der unteren Atemwege			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,1; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelkontraktionen unwillkürlich			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	3 (30)	3 (30)	1,24 [0,239; 6,398] 0,8001
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,0; NA]	NA [0,4; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Übelkeit			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [NA; NA]	
Otitis media			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,99 [0,061; 16,100] 0,9954
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [28,0; NA]	NA [0,0; NA]	
Hautschmerzen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,3; NA]	
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [35,1; NA]	
Pharyngitis durch Streptokokken			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [26,6; NA]	
Schmerzen während eines Eingriffes			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,1; NA]	
Fieber			
n (%)	1 (10)	3 (30)	2,99 [0,310; 28,780] 0,3436
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [20,9; NA]	
Atemerkrankung			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [28,1; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [6,3; NA]	
Atemwegkongestion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [36,4; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	2 (20)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Scharlach			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [42,7; NA]	NA [NA; NA]	
Jahreszeitbedingte Allergie			
n (%)	0 (0)	2 (20)	Inf [0,000; Inf] 0,9994
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [3,1; NA]	
Niesen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9971
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [26,4; NA]	NA [NA; NA]	
Tachykardie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Kongestion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [23,6; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	4 (40)	2 (20)	0,47 [0,083; 2,619] 0,3859
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,9; NA]	
Vitamin D-Mangel			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,4; NA]	
Erbrechen			
n (%)	1 (10)	3 (30)	4,29 [0,413; 44,670] 0,2227
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,1; NA]	NA [0,4; NA]	
Giemen			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,0; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Nusinersen-behandelte Patienten zeigten keine signifikante Unterschiede bei milden UEs auf PT-Ebene im Vergleich zu BSC-behandelten Typ 3 SMA-Patienten (Tabelle 4-240, Tabelle 4-241).

Tabelle 4-242: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Bauch aufgetrieben					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Agiertheit postoperativ					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Bronchiolitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Obstipation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Hornhautabschürfung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Ohreninfektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Virale Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Grippe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Bänderzerrung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Nasopharyngitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Pneumonie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Zellulitis an der Stomastelle					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Schwellendes Gesicht					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Harninkontinenz					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-243: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bauch aufgetrieben			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,0; NA]	
Agiertheit postoperativ			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [4,0; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [23,9; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Hornhautabschürfung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [63,9; NA]	
Ohreninfektion			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [64,1; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis viral			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9971
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [NA; NA]	
Grippe			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9959
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,6; NA]	
Bänderzerrung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [38,9; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [14,9; NA]	
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,7; NA]	
Pneumonie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [58,3; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Zellulitis an der Stomastelle			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,1; NA]	
Schwellendes Gesicht			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [26,0; NA]	
Harninkontinenz			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied bei moderaten UEs (Tabelle 4-242, Tabelle 4-243).

Tabelle 4-244: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei **Typ 3 SMA** mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT“** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Bauch aufgetrieben					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Agiertheit postoperativ					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Bronchiolitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Obstipation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Hornhautabschürfung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Dehydration					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Ohreninfektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Fäkulom					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Virale Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Grippe					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Bänderzerrung					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Nasopharyngitis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Pneumonie					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Respiratory Syncytial Virus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Zellulitis an der Stomastelle					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Schwellendes Gesicht					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Harninkontinenz					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-245: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bauch aufgetrieben			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,0; NA]	
Agiertheit postoperativ			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [4,0; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [23,9; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Hornhautabschürfung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [63,9; NA]	
Dehydratation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	
Ohreninfektion			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [64,1; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Fäkulom			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [50,9; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Gastroenteritis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9971
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,9; NA]	NA [NA; NA]	
Grippe			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9959
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [0,6; NA]	
Bänderzerrung			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [38,9; NA]	
Nasopharyngitis			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [14,9; NA]	
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,7; NA]	
Pneumonie			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [58,3; NA]	NA [NA; NA]	

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [NA; NA]	
Zellulitis an der Stomastelle			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,1; NA]	
Schwellendes Gesicht			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [31,9; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [26,0; NA]	
Harninkontinenz			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [32,4; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Auch bei der Beurteilung von Behandlungsunterschieden moderater oder schwerer UEs zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-244, Tabelle 4-245).

Tabelle 4-246: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten bei Typ 3 SMA mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**		**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Bauch aufgetrieben					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Dehydration					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Fäkulom					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,323] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-247: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bauch aufgetrieben			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,1; NA]	
Dehydratation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	
Fäkulom			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [50,9; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei schweren UEs war kein Behandlungsunterschied zu beobachten (Tabelle 4-246, Tabelle 4-247).

4.3.1.3.1.9.19 EMBRACE – UEs (total)

Tabelle 4-248: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,19 [0,842; 1,681] 0,3249	6,69 [0,239; 187,278] 0,2634	0,14 [-0,116; 0,402] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	86 14	100 0			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-249: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum UE			
n (%)	6 (86)	14 (100)	1,07 [0,401; 2,840] 0,8955
10. Perzentil (Wochen)	0,10	0,10	
25. Perzentil (Wochen)	0,10	0,30	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	1,30 [0,1 2,3]	1,80 [0,1 5,0]	
75. Perzentil (Wochen)	2,30	5,00	
90. Perzentil (Wochen)	NA	12,90	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, UE = Unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied in Bezug auf das Auftreten von UEs (Tabelle 4-248, Tabelle 4-249, Abbildung 4-96).

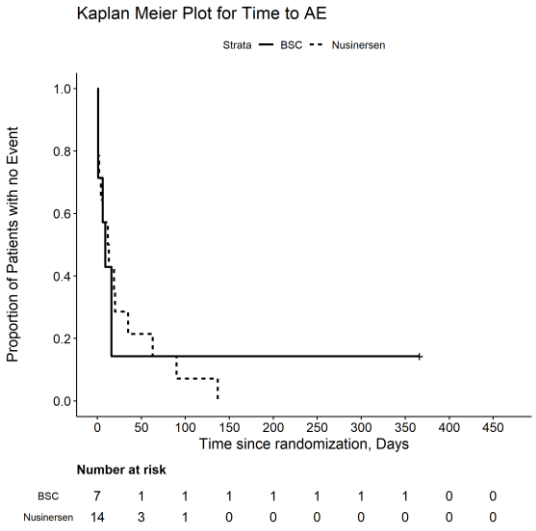


Abbildung 4-96: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“

4.3.1.3.1.9.20 EMBRACE – UEs (total gemäß SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-250: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Herzerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,088; 2,841] 0,4342	0,42 [0,045; 3,838] 0,4396	-0,14 [-0,524; 0,239] 0,4631
Ja (%)	29	14			
Nein (%)	71	86			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,17 [0,428; 3,181] 0,7633	1,33 [0,214; 8,288] 0,7576	0,07 [-0,379; 0,522] 0,7560
Ja (%)	43	50			
Nein (%)	57	50			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,75 [0,485; 6,314] 0,3926	2,50 [0,357; 17,500] 0,3561	0,21 [-0,211; 0,639] 0,3230
Ja (%)	29	50			
Nein (%)	71	50			
Erkrankungen des Immunsystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%)	14	7			
Nein (%)	86	93			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,30 [0,796; 2,123] 0,2945	5,20 [0,381; 70,903] 0,2162	0,21 [-0,147; 0,575] 0,2444
Ja (%)	71	93			
Nein (%)	29	7			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,25 [0,319; 4,899] 0,7488	1,39 [0,194; 9,967] 0,7439	0,07 [-0,347; 0,490] 0,7379
Ja (%)	29	36			
Nein (%)	71	64			
Untersuchungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%)	14	14			
Nein (%)	86	86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	5,87 [0,369; 93,155] 0,2098	8,68 [0,412; 183,233] 0,1647	0,36 [0,106; 0,608] 0,0053
Ja (%) Nein (%)	0 100	36 64			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			
Psychiatrische Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,13 [0,531; 2,384] 0,7586	1,35 [0,211; 8,617] 0,7510	0,07 [-0,373; 0,516] 0,7527
Ja (%) Nein (%)	57 43	64 36			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,67 [0,203; 2,193] 0,5045	0,53 [0,080; 3,543] 0,5153	-0,14 [-0,579; 0,293] 0,5211
Ja (%) Nein (%)	43 57	29 71			
Gefäßerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-251: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Herzerkrankungen			
n (%)	2 (29)	2 (14)	0,45 [0,063; 3,221] 0,4268
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	3 (43)	7 (50)	1,27 [0,323; 4,998] 0,7310
Median (Wochen) 95 %-KI	40,4 [2,3; NA]	54,0 [0,6; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	2 (29)	7 (50)	2,19 [0,452; 10,590] 0,3308
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	34,60 [1,7; NA]	
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,67 [0,042; 10,770] 0,7780
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	5 (71)	13 (93)	1,61 [0,567; 4,593] 0,3695
Median (Wochen) 95 %-KI	10,9 [2,3; NA]	11,5 [2,7 19,6]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	2 (29)	5 (36)	1,54 [0,285; 8,319] 0,6163
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,7; NA]	NA [2,0; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,97 [0,087; 10,840] 0,9815
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [43,4; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,43 [0,027; 6,843] 0,5483
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	0 (0)	5 (36)	Inf [0,000; Inf] 0,9988
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [5,3; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Psychiatrische Erkrankungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (57)	9 (64)	1,20 [0,368; 3,918] 0,7618
Median (Wochen) 95 %-KI	35,60 [1,3; NA]	22,10 [5,0; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	3 (43)	4 (29)	0,56 [0,112; 2,846] 0,4884
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [4,4; NA]	
Gefäßerkrankungen			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,1; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es traten keine signifikanten Unterschiede bei UEs nach SOC auf (Tabelle 4-250, Tabelle 4-251).

4.3.1.3.1.9.21 EMBRACE – UEs (total gemäß PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-252: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Akute respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Aphthöses Ulkus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Aspiration					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hirntod					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Bronchitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Herzstillstand					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Obstipation					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Kontusion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Husten					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,50 [0,529; 23,137] 0,1936	6,00 [0,565; 63,676] 0,1371	0,36 [-0,011; 0,726] 0,0575
Ja (%) Nein (%)	14 86	50 50			
Diarrhoe					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Arzneimittelüberempfindlichkeit					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Enterovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erythem					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,027; 2,307] 0,2215	0,19 [0,014; 2,622] 0,2162	-0,21 [-0,575; 0,147] 0,2444
Ja (%) Nein (%)	29 71	7 93			
Flush					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Gastroenteritis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Hypertonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypokaliämie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypoxie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,027; 2,307] 0,2215	0,19 [0,014; 2,622] 0,2162	-0,21 [-0,575; 0,147] 0,2444
Ja (%) Nein (%)	29 71	7 93			
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Vermehrte Bronchialsekretion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Intermittierende explosible Störung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Reizbarkeit					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Kehlkopfirritation					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Verlust des Bewusstseins					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektion der unteren Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Muskelzerrung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Nasenverstopfung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Schmerz in einer Extremität					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Pneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	6,93 [0,445; 107,966] 0,1669	11,47 [0,549; 239,655] 0,1157	0,43 [0,169; 0,688] **0,0012**
Ja (%) Nein (%)	0 100	43 57			
Aspirationspneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Pneumonie durch Hämophilus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Schmerzen während eines Eingriffes					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Fieber					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,00 [0,443; 20,315] 0,2603	4,50 [0,422; 47,988] 0,2130	0,29 [-0,081; 0,652] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	14 86	43 57			
Atemstörung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,00 [0,272; 14,699] 0,4958	2,40 [0,215; 26,822] 0,4772	0,14 [-0,208; 0,494] 0,4250
Ja (%) Nein (%)	14 86	29 71			
Rhinorrhoe					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Rhinovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Hautreizung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Schlafapnoe-Syndrom					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Tachykardie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,088; 2,841] 0,4342	0,42 [0,045; 3,838] 0,4396	-0,14 [-0,524; 0,239] 0,4631
Ja (%) Nein (%)	29 71	14 86			
Zahnen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,027; 2,307] 0,2215	0,19 [0,014; 2,622] 0,2162	-0,21 [-0,575; 0,147] 0,2444
Ja (%) Nein (%)	29 71	7 93			
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,25 [0,319; 4,899] 0,7488	1,39 [0,194; 9,967] 0,7439	0,07 [-0,347; 0,490] 0,7379
Ja (%) Nein (%)	29 71	36 64			
Urinausscheidung vermehrt					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Erbrechen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,00 [0,272; 14,699] 0,4958	2,40 [0,215; 26,822] 0,4772	0,14 [-0,208; 0,494] 0,4250
Ja (%) Nein (%)	14 86	29 71			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-253: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Akute respiratorische Insuffizienz			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,47 [0,029; 7,546] 0,5950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Aphthöses Ulkus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [11,9; NA]	NA [NA; NA]	
Aspiration			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [21,0; NA]	NA [NA; NA]	
Hirntod			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bronchiolitis			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,46 [0,029; 7,416] 0,5863
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,3; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchitis			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,22 [0,110; 13,640] 0,8701
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [30,6; NA]	NA [NA; NA]	
Herzstillstand			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,26 [0,013; 5,323] 0,3848
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,4; NA]	NA [55,0; NA]	
Kontusion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,7; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	1 (14)	7 (50)	3,58 [0,439; 29,170] 0,2338
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,3; NA]	50,0 [9,4; NA]	
Diarrhoe			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [50,0; NA]	
Arzneimittelüberempfindlichkeit			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,67 [0,042; 10,770] 0,7780
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Enterovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,300; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Erythem			
n (%)	2 (29)	1 (7)	0,28 [0,025; 3,100] 0,2968
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Flush			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,1; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypertonie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,0; NA]	NA [NA; NA]	
Hypokaliämie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxie			
n (%)	2 (29)	1 (7)	0,22 [0,020; 2,412] 0,2142
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Vermehrte Bronchialsekretion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,1; NA]	NA [NA; NA]	
Intermittierende explosible Störung			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,9; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Reizbarkeit			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	
Kehlkopfirritation			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,4; NA]	NA [NA; NA]	
Verlust des Bewusstseins			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der unteren Atemwege			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9991
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelzerrung			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [15,6; NA]	NA [NA; NA]	
Nasenverstopfung			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [25,1; NA]	
Schmerz in einer Extremität			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9990
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,4; NA]	
Pneumonie			
n (%)	0 (0)	6 (43)	Inf [0,000; Inf] 0,9990
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [10,1; NA]	
Aspirationspneumonie			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Pneumonie durch Hämophilus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,3; NA]	NA [NA; NA]	
Schmerzen während eines Eingriffes			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [2,0; NA]	
Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [37,9; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	1 (14)	6 (43)	3,45 [0,414; 28,740] 0,2521
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [1,7; NA]	
Atemstörung			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,02 [0,092; 11,340] 0,9844
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,6; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	1 (14)	4 (29)	2,00 [0,224; 17,920] 0,5348
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [8,4; NA]	NA [25,1; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,67 [0,060; 7,529] 0,7478
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [47,6; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Hautreizung			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,49 [0,030; 7,945] 0,6157
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [9,1; NA]	NA [NA; NA]	
Schlafapnoe-Syndrom			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,48 [0,030; 7,661] 0,6023
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [35,6; NA]	NA [NA; NA]	
Tachykardie			
n (%)	2 (29)	2 (14)	0,45 [0,063; 3,221] 0,4268
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Zahnen			
n (%)	2 (29)	1 (7)	0,20 [0,016; 2,420] 0,2038
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [3,7; NA]	NA [54,0; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	2 (29)	5 (36)	1,16 [0,217; 6,198] 0,8619
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [4,4; NA]	NA [16,1; NA]	
Vermehrtes Wasserlassen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,88 [0,079; 9,692] 0,9138
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,9; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Erbrechen			
n (%)	1 (14)	4 (29)	2,23 [0,248; 20,040] 0,4743
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [9,3; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Die Zeit bis zum Eintreten eines UEs auf PT-Ebene bei 10 % der Patienten in einem Studienarm zeigte keinen signifikanten Behandlungsunterschied (Tabelle 4-252, Tabelle 4-253).

4.3.1.3.1.9.22 EMBRACE – UEs (gemäß Schweregrad)

Tabelle 4-254: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,92 [0,610; 1,378] 0,6758	0,61 [0,052; 7,240] 0,6962	-0,07 [-0,408; 0,265] 0,6776
Ja (%)	86	79			
Nein (%)	14	21			
Moderat					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,563; 1,775] 1,0000	1,00 [0,134; 7,451] 1,0000	0,00 [-0,410; 0,410] 1,0000
Ja (%)	71	71			
Nein (%)	29	29			
Moderat oder schwer					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,563; 1,775] 1,0000	1,00 [0,134; 7,451] 1,0000	0,00 [-0,410; 0,410] 1,0000
Ja (%)	71	71			
Nein (%)	29	29			
Schwer					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,83 [0,275; 2,521] 0,7469	0,74 [0,116; 4,728] 0,7510	-0,07 [-0,516; 0,373] 0,7527
Ja (%)	43	36			
Nein (%)	57	64			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-255: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum milden UE			
n (%)	6 (86)	11 (79)	0,65 [0,233; 1,829] 0,4175
10. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1	
25. Perzentil (Wochen)	0,1	0,3	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	1,3 [0,1 2,3]	3,90 [0,1 14,1]	
75. Perzentil (Wochen)	2,3	14,1	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten UE			
n (%)	5 (71)	10 (71)	1,57 [0,521; 4,714] 0,4243
10. Perzentil (Wochen)	10,9	2,7	
25. Perzentil (Wochen)	12,4	3,0	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	30,6 [10,9; NA]	14,7 [2,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	40,1	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten oder schweren UE			
n (%)	5 (71)	10 (71)	1,15 [0,391; 3,400] 0,7958
10. Perzentil (Wochen)	2,3	2,7	
25. Perzentil (Wochen)	10,3	3,0	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	15,6 [2,3; NA]	14,7 [2,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	30,6	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

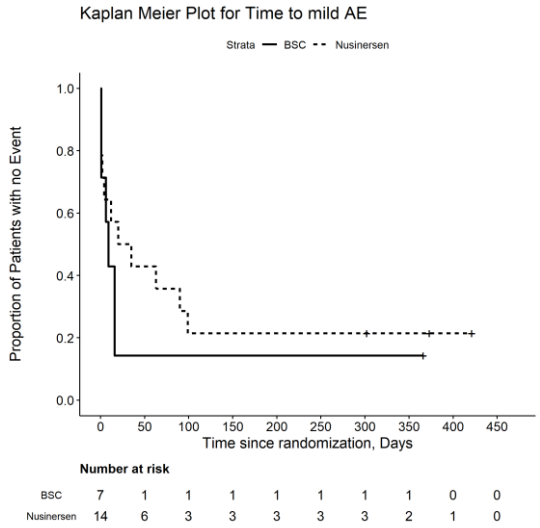
EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum schweren UE			
n (%)	3 (43)	5 (36)	0,79 [0,189; 3,343] 0,7540
10. Perzentil (Wochen)	2,3	5,7	
25. Perzentil (Wochen)	10,3	10,1	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [9,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

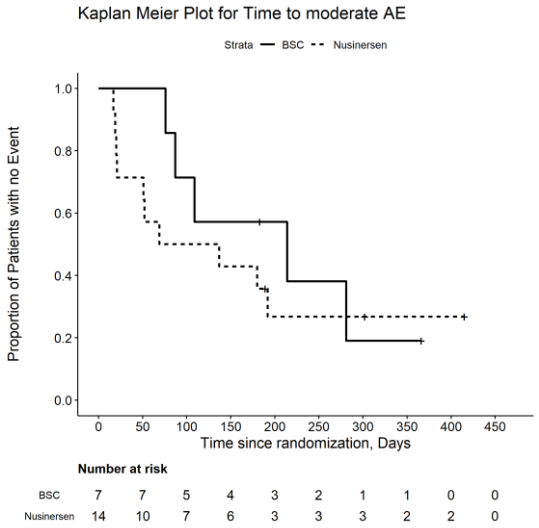
Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es trat kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf den Schweregrad von UEs auf (Tabelle 4-254, Tabelle 4-255, Abbildung 4-97).

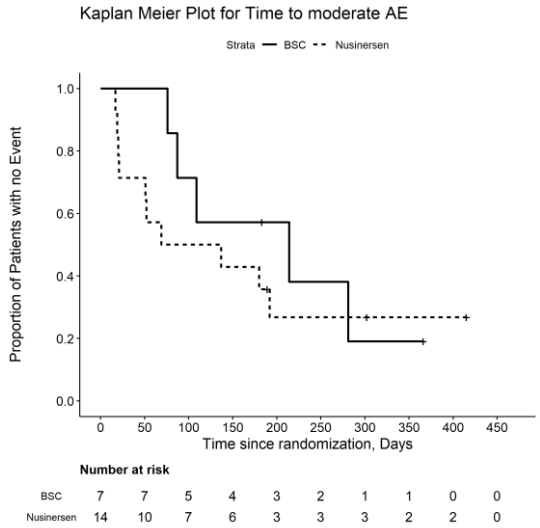
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

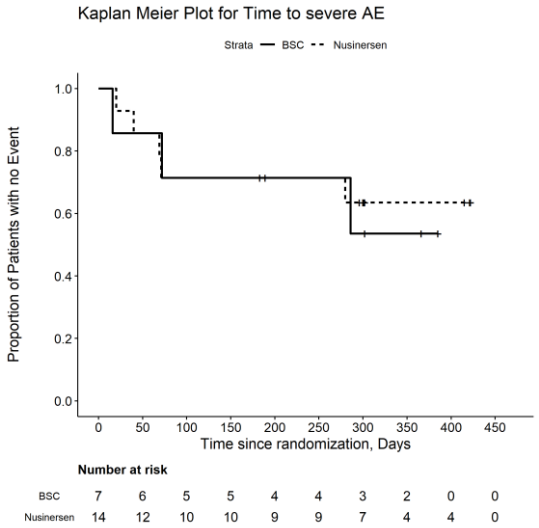


Abbildung 4-97: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“

4.3.1.3.1.9.23 EMBRACE – UEs (gemäß Schweregrad nach SOC)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach SOC dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-256: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Herzerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,088; 2,841] 0,4342	0,42 [0,045; 3,838] 0,4396	-0,14 [-0,524; 0,239] 0,4631
Ja (%) Nein (%)	29 71	14 86			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,17 [0,428; 3,181] 0,7633	1,33 [0,214; 8,288] 0,7576	0,07 [-0,379; 0,522] 0,7560
Ja (%) Nein (%)	43 57	50 50			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,50 [0,529; 23,137] 0,1936	6,00 [0,565; 63,676] 0,1371	0,36 [-0,011; 0,726] 0,0575
Ja (%) Nein (%)	14 86	50 50			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,50 [0,586; 3,841] 0,3980	2,40 [0,376; 15,319] 0,3546	0,21 [-0,230; 0,659] 0,3445
Ja (%) Nein (%)	43 57	64 36			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,238; 4,198] 1,0000	1,00 [0,134; 7,451] 1,0000	0,00 [-0,410; 0,410] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	29 71	29 71			
Untersuchungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC** **Effektmaß** **[95 %-KI]** **p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	5,87 [0,369; 93,155] 0,2098	8,68 [0,412; 183,233] 0,1647	0,36 [0,106; 0,608] 0,0053
Ja (%) Nein (%)	0 100	36 64			
Psychiatrische Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	4,50 [0,703; 28,794] 0,1122	10,80 [0,997; 116,998] 0,0503	0,50 [0,139; 0,861] **0,0066**
Ja (%) Nein (%)	14 86	64 36			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,67 [0,203; 2,193] 0,5045	0,53 [0,080; 3,543] 0,5153	-0,14 [-0,579; 0,293] 0,5211
Ja (%) Nein (%)	43 57	29 71			
Gefäßerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-257: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Herzerkrankungen			
n (%)	2 (29)	2 (14)	0,45 [0,063; 3,221] 0,4268
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	3 (43)	7 (50)	1,27 [0,323; 4,998] 0,7310
Median (Wochen) 95 %-KI	40,4 [2,3; NA]	54,0 [0,6; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (14)	7 (50)	4,17 [0,512; 34,030] 0,1820
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	34,6 [1,7; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	3 (43)	9 (64)	1,47 [0,393; 5,508] 0,5665
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [4,4; NA]	29,5 [5,0; NA]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	2 (29)	4 (29)	1,17 [0,211; 6,532] 0,8547
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,7; NA]	NA [2,0; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [43,4; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,36 [0,022; 5,794] 0,4683
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
n (%)	0 (0)	5 (36)	Inf [0,000; Inf] 0,9988
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [5,3; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Psychiatrische Erkrankungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	1 (14)	9 (64)	5,33 [0,674; 42,190] 0,1127
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,3; NA]	26,10 [9,4; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
n (%)	3 (43)	4 (29)	0,56 [0,112; 2,846] 0,4884
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [4,4; NA]	
Gefäßerkrankungen			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,1; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied bei milden UEs je SOC (Tabelle 4-256, Tabelle 4-257).

Tabelle 4-258: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Immunsystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,50 [0,740; 8,445] 0,1401	6,25 [0,839; 46,570] 0,0737	0,43 [0,019; 0,838] **0,0404**
Ja (%) Nein (%)	29 71	71 29			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Untersuchungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,060; 1,049] 0,0582	0,12 [0,015; 1,038] 0,0542	-0,43 [-0,838; -0,019] **0,0404**
Ja (%) Nein (%)	57 43	14 86			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-259: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	2 (29)	10 (71)	3,44 [0,750; 15,830] 0,1119
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,9; NA]	26,6 [7,3 38,1]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,40 [0,024; 6,822] 0,5304
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [15,6; NA]	NA [52,0; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (57)	2 (14)	0,23 [0,042; 1,266] 0,0913
Median (Wochen) 95 %-KI	40,1 [12,4; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es trat kein signifikanter Unterschied in Bezug auf moderate UEs auf (Tabelle 4-258, Tabelle 4-259).

Tabelle 4-260: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Herzerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Erkrankungen des Immunsystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,25 [0,607; 2,573] 0,5447	1,88 [0,282; 12,455] 0,5153	0,14 [-0,293; 0,579] 0,5211
Ja (%) Nein (%)	57 43	71 29			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Untersuchungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	7	14	RR	OR	ARR
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,38 [0,114; 1,233] 0,1064	0,20 [0,029; 1,463] 0,1139	-0,36 [-0,782; 0,068] 0,0995
Ja (%) Nein (%)	57 43	21 79			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-261: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	7	14	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Herzerkrankungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,47 [0,029; 7,546] 0,5950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	4 (57)	10 (71)	1,35 [0,420; 4,322] 0,6159
Median (Wochen) 95 %-KI	30,6 [2,3; NA]	22,6 [5,7; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,40 [0,024; 6,822] 0,5304
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [15,6; NA]	NA [52,0; NA]	
Untersuchungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	4 (57)	3 (21)	0,31 [0,070; 1,411] 0,1307
Median (Wochen) 95 %-KI	35,6 [2,3; NA]	NA [14,9; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es war kein Behandlungsunterschied bei moderaten oder schweren UEs zu beobachten (Tabelle 4-260, Tabelle 4-261).

Tabelle 4-262: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Herzerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,238; 4,198] 1,0000	1,00 [0,134; 7,451] 1,0000	0,00 [-0,410; 0,410] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	29 71	29 71			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,75 [0,160; 3,506] 0,7146	0,68 [0,085; 5,448] 0,7179	-0,07 [-0,469; 0,326] 0,7248
Ja (%) Nein (%)	29 71	21 79			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = Systemorganklasse (System Organ Class), UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-263: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **schweren UEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Herzerkrankungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	2 (29)	4 (29)	0,87 [0,158; 4,749] 0,8681
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [10,1; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	2 (29)	3 (21)	0,62 [0,103; 3,724] 0,6009
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [14,9; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied bei schweren UEs (Tabelle 4-262, Tabelle 4-263).

4.3.1.3.1.9.24 EMBRACE – UEs (gemäß Schweregrad nach PT)

Im Folgenden werden UEs gemäß Schweregrad nach PT dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden in diesem Abschnitt nur dargestellt, sofern signifikante Behandlungsunterschiede vorlagen.

Tabelle 4-264: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Aphthöses Ulkus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Obstipation					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Kontusion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Husten					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,50 [0,529; 23,137] 0,1936	6,00 [0,565; 63,676] 0,1371	0,36 [-0,011; 0,726] 0,0575
Ja (%) Nein (%)	14 86	50 50			
Diarrhoe					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Erythem					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,027; 2,307] 0,2215	0,19 [0,014; 2,622] 0,2162	-0,21 [-0,575; 0,147] 0,2444
Ja (%) Nein (%)	29 71	7 93			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Flush					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Hypertonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypokaliämie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Intermittierende explosible Störung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Reizbarkeit					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Nasenverstopfung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Schmerz in einer Extremität					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Schmerzen während eines Eingriffes					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Fieber					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,00 [0,443; 20,315] 0,2603	4,50 [0,422; 47,988] 0,2130	0,29 [-0,081; 0,652] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	14 86	43 57			
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Rhinorrhoe					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Hautreizung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Tachykardie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,088; 2,841] 0,4342	0,42 [0,045; 3,838] 0,4396	-0,14 [-0,524; 0,239] 0,4631
Ja (%) Nein (%)	29 71	14 86			
Zahnen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,25 [0,027; 2,307] 0,2215	0,19 [0,014; 2,622] 0,2162	-0,21 [-0,575; 0,147] 0,2444
Ja (%) Nein (%)	29 71	7 93			

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,238; 4,198] 1,0000	1,00 [0,134; 7,451] 1,0000	0,00 [-0,410; 0,410] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	29 71	29 71			
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Erbrechen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,00 [0,272; 14,699] 0,4958	2,40 [0,215; 26,822] 0,4772	0,14 [-0,208; 0,494] 0,4250
Ja (%) Nein (%)	14 86	29 71			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-265: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **milden UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Aphthöses Ulkus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [11,9; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,26 [0,013; 5,323] 0,3848
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,4; NA]	NA [55,0; NA]	

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Kontusion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,7; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	1 (14)	7 (50)	3,58 [0,439; 29,170] 0,2338
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,3; NA]	50,00 [9,4; NA]	
Diarrhoe			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [50,0; NA]	
Erythem			
n (%)	2 (29)	1 (7)	0,28 [0,025; 3,100] 0,2968
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,100; NA]	NA [NA; NA]	
Flush			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [1,1; NA]	NA [NA; NA]	
Gastroenteritis			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypertonie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,0; NA]	NA [NA; NA]	
Hypokaliämie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	
Intermittierende explosible Störung			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,9; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Reizbarkeit			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,4; NA]	NA [NA; NA]	
Nasenverstopfung			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [25,1; NA]	
Schmerz in einer Extremität			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9990
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [39,4; NA]	
Schmerzen während eines Eingriffes			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [2,0; NA]	
Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [37,9; NA]	NA [NA; NA]	
Fieber			
n (%)	1 (14)	6 (43)	3,45 [0,414; 28,740] 0,2521
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [1,7; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,95 [0,086; 10,570] 0,9696
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [8,4; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinorrhoe			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hautreizung			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,49 [0,030; 7,945] 0,6157
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [9,1; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Tachykardie			
n (%)	2 (29)	2 (14)	0,45 [0,063; 3,221] 0,4268
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [0,1; NA]	NA [NA; NA]	
Zahnen			
n (%)	2 (29)	1 (7)	0,20 [0,016; 2,420] 0,2038
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [3,7; NA]	NA [54,0; NA]	
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	2 (29)	4 (29)	0,85 [0,145; 5,005] 0,8600
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [4,4; NA]	NA [24,1; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
n (%)	1 (14)	4 (29)	2,23 [0,248; 20,040] 0,4743
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [9,3; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es wurde kein Unterschied bei milden UEs gezeigt (Tabelle 4-264, Tabelle 4-265).

Tabelle 4-266: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Aspiration					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Bronchitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Arzneimittelüberempfindlichkeit					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypoxie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			
Vermehrte Bronchialsekretion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Kehlkopfirritation					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Muskelzerrung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Pneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Schlafapnoe-Syndrom					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Vermehrtes Wasserlassen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-267: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **moderaten UEs**, die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Aspiration			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [21,0; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchitis			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,22 [0,110; 13,640] 0,8701
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [30,6; NA]	NA [NA; NA]	
Arzneimittelüberempfindlichkeit			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxie			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [21,0; NA]	NA [NA; NA]	
Vermehrte Bronchialsekretion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,1; NA]	NA [NA; NA]	
Kehlkopfirritation			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,4; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelzerrung			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [15,6; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Pneumonie			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Schlafapnoe-Syndrom			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [35,6; NA]	NA [NA; NA]	
Vermehrtes Wasserlassen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,74 [0,066; 8,157] 0,8027
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,9; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Ein signifikanter Behandlungsunterschied bei moderaten UEs trat nicht auf (Tabelle 4-266, Tabelle 4-267).

Tabelle 4-268: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **moderaten oder schweren UEs,** die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Akute respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Aspiration					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hirntod					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Bronchitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Herzstillstand					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Husten					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Arzneimittelüberempfindlichkeit					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Enterovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypoxie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Vermehrte Bronchialsekretion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Kehlkopfirritation					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Verlust des Bewusstseins					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Muskelzerrung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Pneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	5,87 [0,369; 93,155] 0,2098	8,68 [0,412; 183,233] 0,1647	0,36 [0,106; 0,608] **0,0053**
Ja (%) Nein (%)	0 100	36 64			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Aspirationspneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Pneumonie durch Hämophilus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Atemstörung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Rhinovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Schlafapnoe-Syndrom					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Vermehrtes Wasserlassen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Virale Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse					

Tabelle 4-269: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **moderaten oder schweren UEs,** die bei mindestens **10 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Akute respiratorische Insuffizienz			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,47 [0,029; 7,546] 0,5950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Aspiration			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [21,0; NA]	NA [NA; NA]	
Hirntod			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,46 [0,029; 7,416] 0,5863
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,3; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bronchitis			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,22 [0,110; 13,640] 0,8701
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [30,6; NA]	NA [NA; NA]	
Herzstillstand			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Arzneimittelüberempfindlichkeit			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [13,3; NA]	NA [NA; NA]	
Enterovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxie			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Vermehrte Bronchialsekretion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,1; NA]	NA [NA; NA]	
Kehlkopfirritation			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [12,4; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Verlust des Bewusstseins			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelzerrung			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [15,6; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	0 (0)	5 (36)	Inf [0,000; Inf] 0,9991
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [17,7; NA]	
Aspirationspneumonie			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie durch Hämophilus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,3; NA]	NA [NA; NA]	
Atemstörung			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,02 [0,092; 11,340] 0,9844
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,6; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,99 [0,090; 10,980] 0,9961
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,6; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,67 [0,060; 7,529] 0,7478
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [47,6; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Schlafapnoe-Syndrom			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [35,6; NA]	NA [NA; NA]	
Vermehrtes Wasserlassen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,1; NA]	NA [NA; NA]	
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,74 [0,066; 8,157] 0,8027
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,9; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es waren keine signifikanten Behandlungsunterschiede vorhanden (Tabelle 4-268, Tabelle 4-269).

Tabelle 4-270: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **schweren UEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Akute respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Hirntod					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Retention von Bronchialsekret					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Herzstillstand					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Chronisch Respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Husten					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Enterovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Hypoxie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Verlust des Bewusstseins					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektion der unteren Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Pneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	4,80 [0,294; 78,376] 0,2710	6,43 [0,299; 138,252] 0,2346	0,29 [0,049; 0,522] **0,0180**
Ja (%) Nein (%)	0 100	29 71			
Aspirationspneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Pneumonie durch Hämophilus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Atemstörung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Respiratorische Synzytial-Virus Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Respiratorische Synzytial-Virus Infektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Restriktive Lungenerkrankung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Rhinovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-271: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **schweren UEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Akute respiratorische Insuffizienz			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,47 [0,029; 7,546] 0,5950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Hirntod			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Retention von Bronchialsekret			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,3; NA]	NA [NA; NA]	
Herzstillstand			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Chronische Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Enterovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Hypoxie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Verlust des Bewusstseins			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der unteren Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	0 (0)	4 (29)	Inf [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [17,7; NA]	
Aspirationspneumonie			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie durch Hämophilus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,3; NA]	NA [NA; NA]	
Atemstörung			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,02 [0,092; 11,340] 0,9844
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9997
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,6; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Respiratorische Synzytial-Virus Bronchiolitis			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratorische Synzytial-Virus Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,6; NA]	NA [NA; NA]	
Restriktive Lungenerkrankung			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,30 [0,018; 5,038] 0,4015
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [47,6; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UEs = Unerwünschtes Ereignisse

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Es zeigten sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen Nusinersen und BSC (Tabelle 4-270, Tabelle 4-271).

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.

4.3.1.3.1.9.25 Meta-Analyse 1

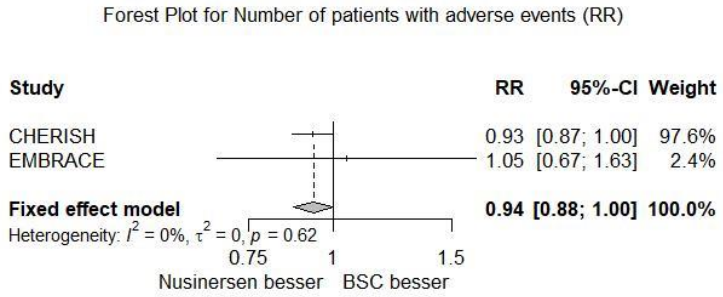


Abbildung 4-98: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

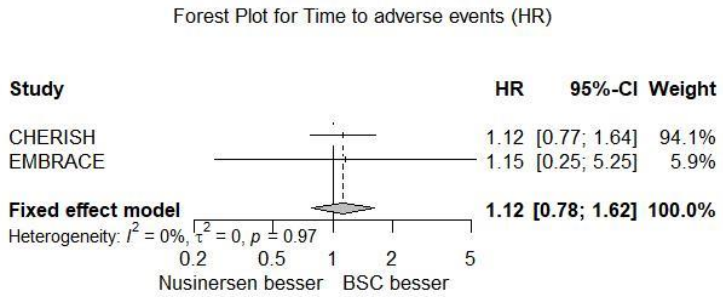


Abbildung 4-99: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Bei der Analyse der UEs zeigte sich in der Meta-Analyse kein Behandlungsunterschied (p = 0,0619 bzw. p = 0,4538) (Abbildung 4-98 bzw. Abbildung 4-99).

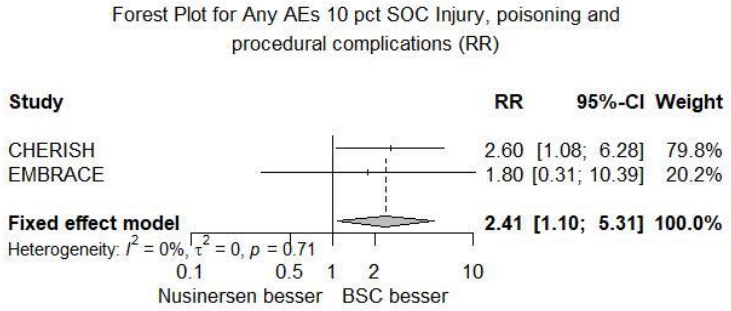


Abbildung 4-100: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

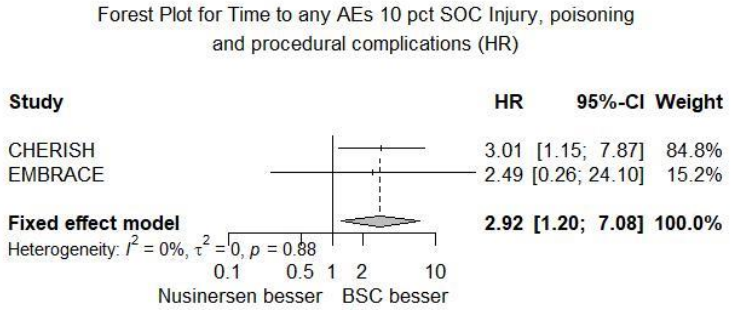
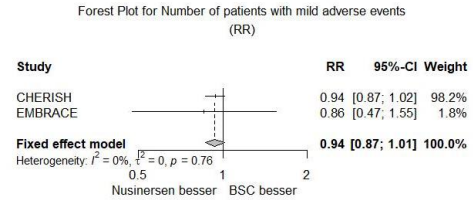


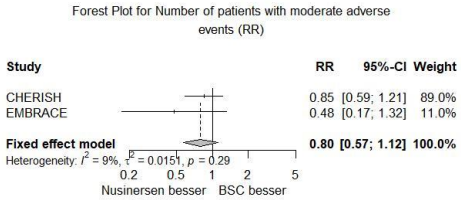
Abbildung 4-101: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0285) mehr Patienten unter Nusinersen wiesen UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, es traten außerdem signifikant (p = 0,0178) mehr UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, hierbei handelt es sich vermutlich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

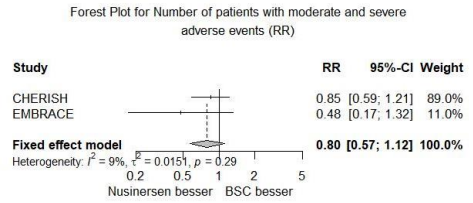
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

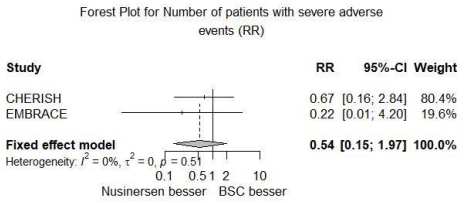
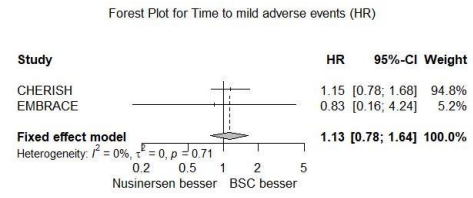
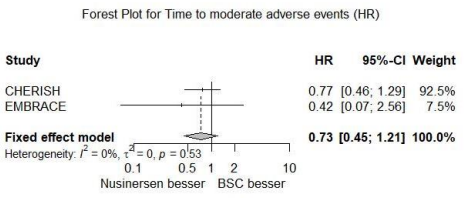


Abbildung 4-102: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

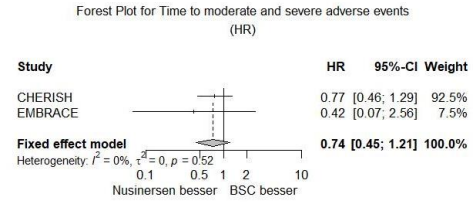
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

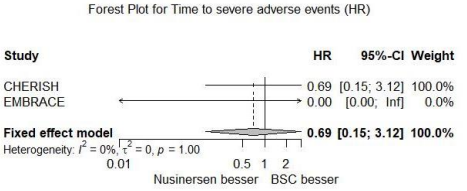


Abbildung 4-103: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Bei milden, moderaten, moderaten oder schweren sowie schweren UEs zeigte sich ein nummerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen (p = 0,1103, p = 0,1844, p = 0,1844, p = 0,3498) (Abbildung 4-102). Auch in Bezug auf die Zeit des Auftretens des

ersten UEs zeigte sich ein nummerischer Therapievorteil (p = 0,5231, p = 0,2216, p = 0,2283, p = 0,6319) (Abbildung 4-103).

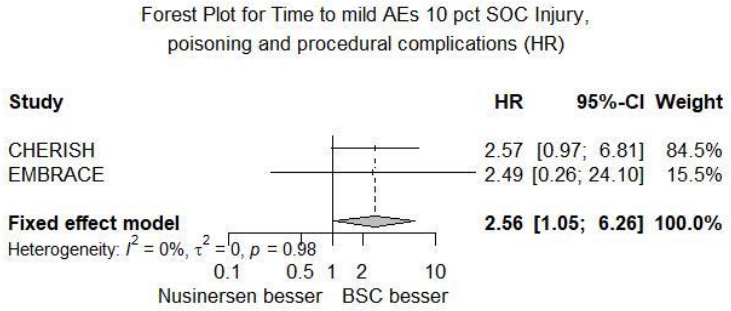


Abbildung 4-104: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Unter Nusinersen traten signifikant häufiger milde UE in der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, hierbei handelt es sich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen.

4.3.1.3.1.9.26 Meta-Analyse 2

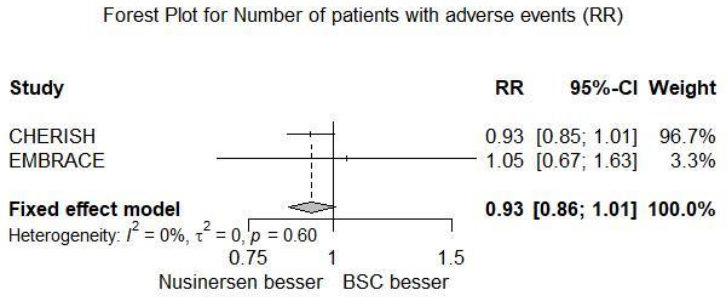


Abbildung 4-105: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

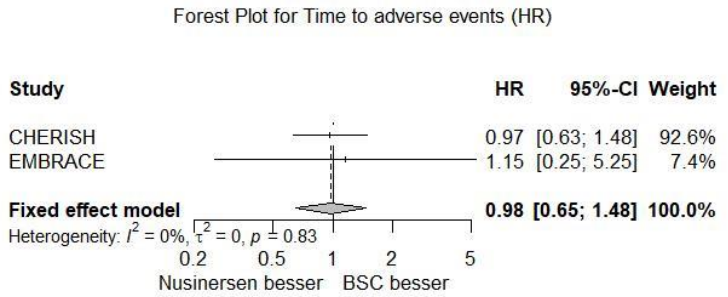


Abbildung 4-106: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Bei der Analyse der UEs zeigte sich in der Meta-Analyse kein Behandlungsunterschied (p = 0,0811 bzw. p = 0,5031) (Abbildung 4-106).

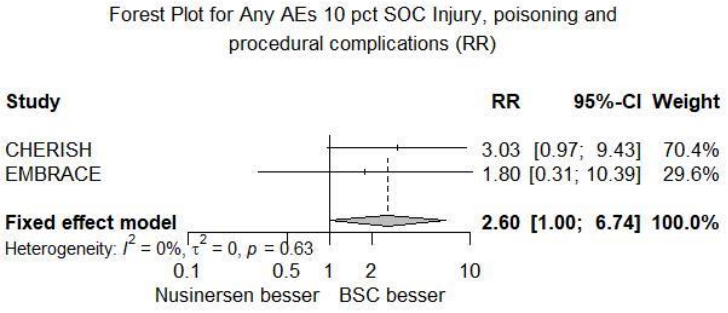


Abbildung 4-107: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

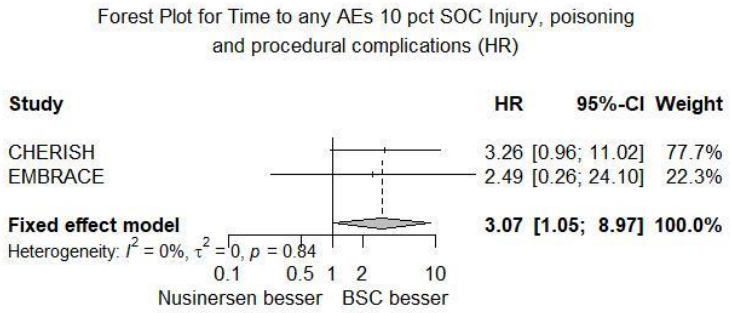
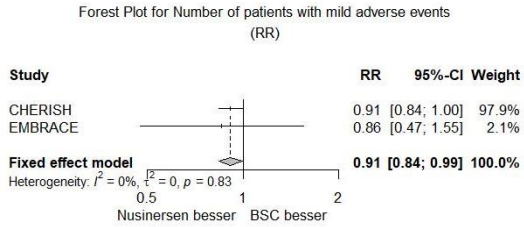


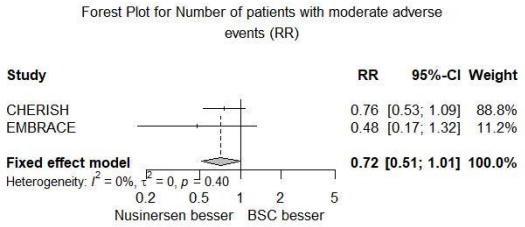
Abbildung 4-108: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0499) mehr Patienten unter Nusinersen wiesen UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, es traten außerdem signifikant (p = 0,0409) mehr UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf, hierbei handelt es sich vermutlich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

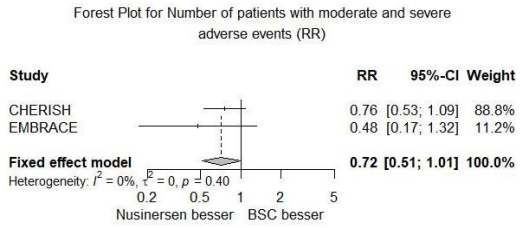
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

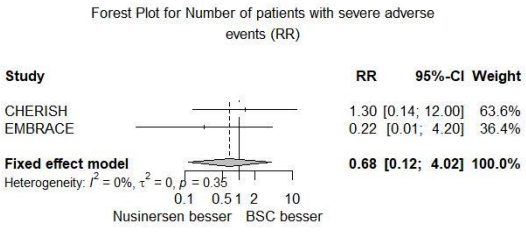
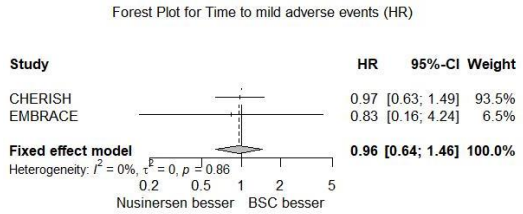
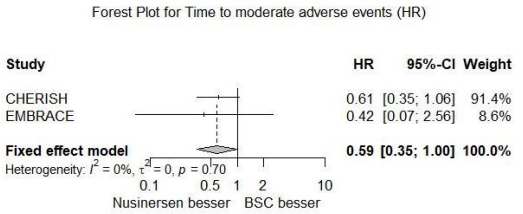


Abbildung 4-109: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

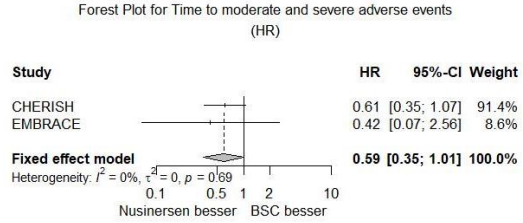
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

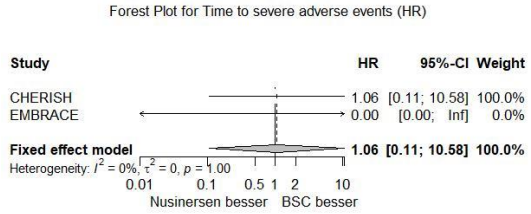


Abbildung 4-110: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Bei milden UEs zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen (p = 0,0361), bei moderaten, moderaten oder schweren und schweren UEs zeigte sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen (p = 0,0566, p = 0,0566, p = 0,6728) (Abbildung 4-109). In Bezug auf die Zeit des Auftretens des ersten UEs zeigte sich ein nummerischer Therapievorteil für milde, moderate und moderate oder schwere UEs (p = 0,8546, p = 0,0511, p = 0,0536), bei schweren UEs zeigte sich kein Unterschied (p = 0,9604) (Abbildung 4-110).

Verletzung, Vergiftung und n durch Eingriffe bedingte Komplikationen

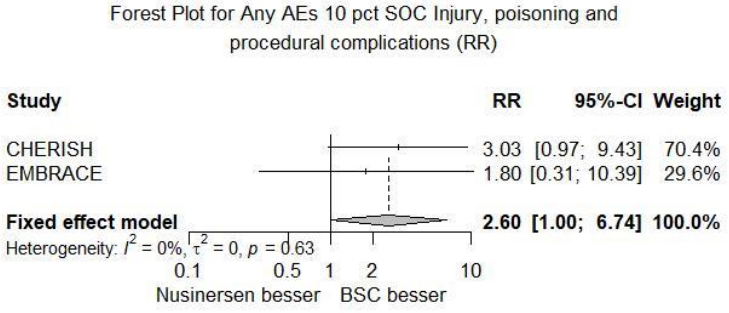


Abbildung 4-111: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Verletzung, Vergiftung und n durch Eingriffe bedingte Komplikationen

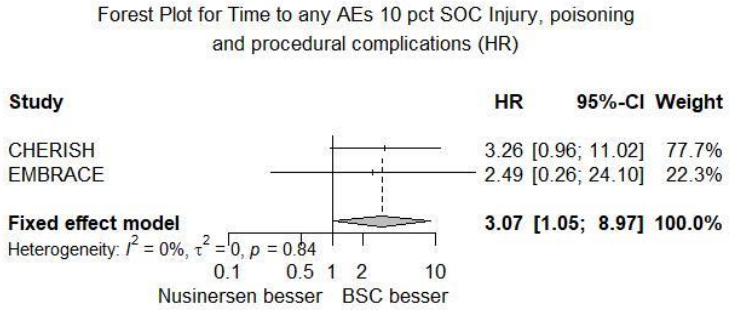


Abbildung 4-112: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0363) mehr Patienten unter Nusinersen wiesen UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Hierbei handelt es sich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

4.3.1.3.1.9.27 Meta-Analyse 3

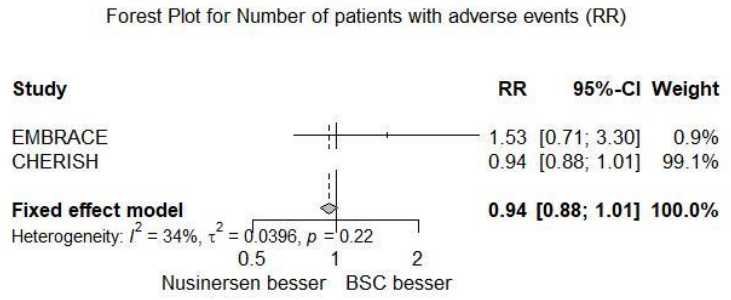


Abbildung 4-113: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

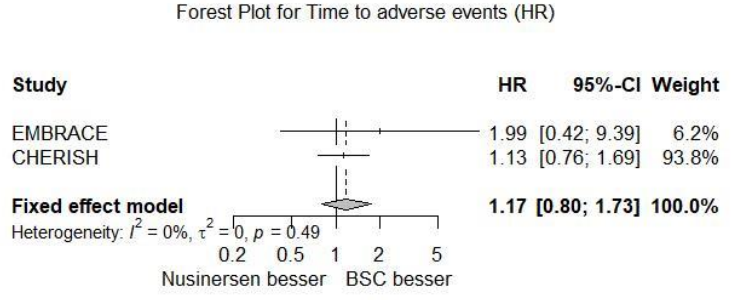


Abbildung 4-114: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum UE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Es wurden vergleichbar viele unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsarmen berichtet (Abbildung 4-113 und Abbildung 4-114). Unter Nusinersen traten bei signifikant mehr Patienten UEs im Zusammenhang mit Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf (Abbildung 4-115 bis Abbildung 4-117). Hierbei handelt es sich um UEs, die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

Verletzung, Vergiftung und n durch Eingriffe bedingte Komplikationen

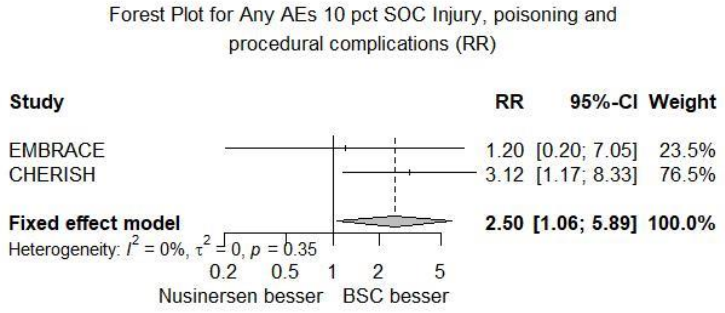


Abbildung 4-115: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Verletzung, Vergiftung und n durch Eingriffe bedingte Komplikationen

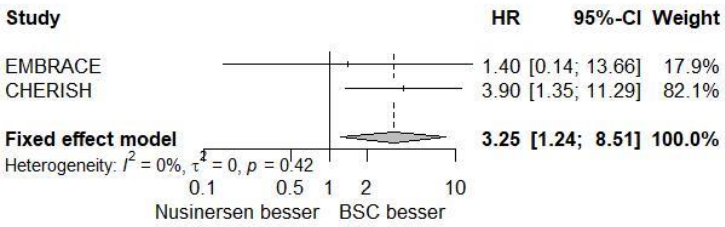
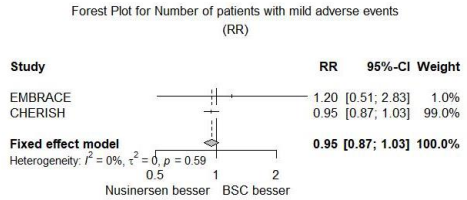


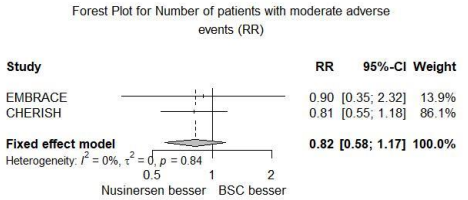
Abbildung 4-116: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0363) mehr Patienten unter Nusinersen wiesen UEs der SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Hierbei handelt es sich um UEs die in Verbindung mit der LP-Verabreichung stehen [20].

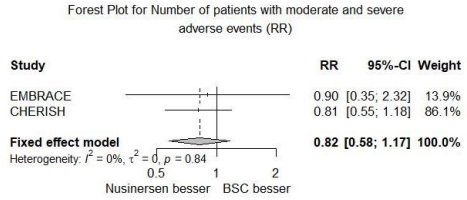
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

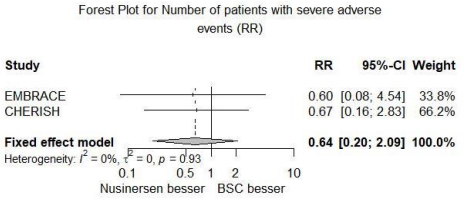
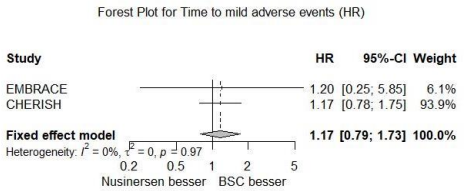
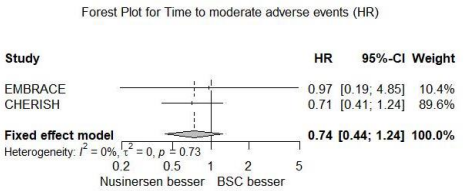


Abbildung 4-117: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

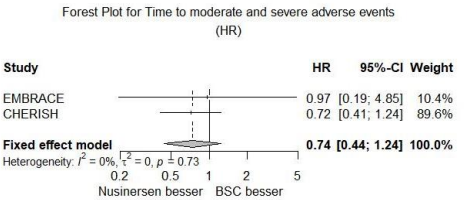
Mild



Moderat



Moderat oder schwer



Schwer

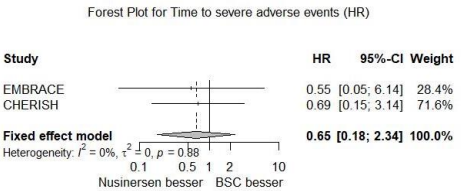


Abbildung 4-118: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf das Auftreten von UEs gemäß Schweregrad (Abbildung 4-117 und Abbildung 4-118).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

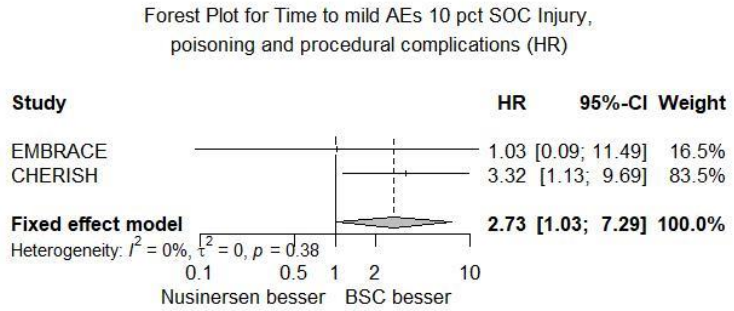


Abbildung 4-119: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

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

Tabelle 4-272: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9) erfolgten. Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden: • Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück • Der Patient erlitt ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe: • Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten zogen die Einwilligung zurück • Die Eltern/der Erziehungsberechtigte des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten • Der Patient erlitt ein UE, das es erforderlich machte, die Behandlungszuteilung aufzudecken (Entblindung) • Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig • Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig • Gemäß der Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führten, erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u> • Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen • Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt <u>Statistische Auswertung:</u> RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zu CHERISH erhoben <u>Statistische Auswertung</u>: RR, OR und ARR wurden analog zu CHERISH berechnet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.
BSC = Best Supportive Care, UE = unerwünschtes Ereignis	

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 4-273: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.10.1 CHERISH – ITT, Typ 2 SMA und Typ 3 SMA

Es traten keine Therapieabbrüche in der Studie CHERISH auf. Lediglich ein Patient brach die Nusinersen-Therapie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie ab.

4.3.1.3.1.10.2 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-274: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis					

Es kam zu einem Therapieabbruch innerhalb der BSC-Gruppe. Der Patient verstarb (Tabelle 4-274).

Tabelle 4-275: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
10. Perzentil (Wochen)	41,3	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available; UE = unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-275 und Abbildung 4-120).

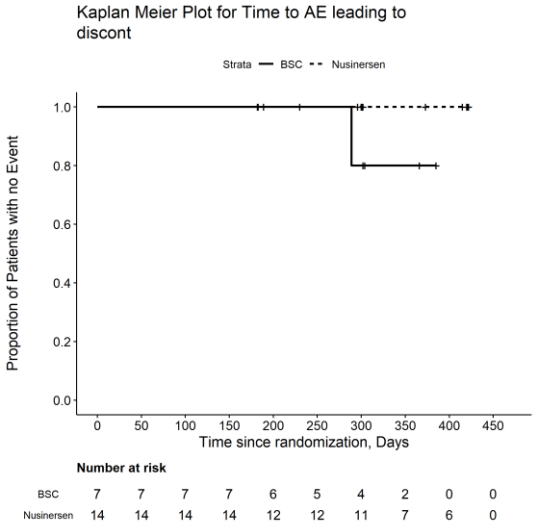


Abbildung 4-120: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt“

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

Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UEs in der CHERISH-Studie auf. Von einer Meta-Analyse wird daher abgesehen.

4.3.1.3.1.11 SUEs – RCT

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

Tabelle 4-276: Operationalisierung des Endpunktes „SUEs“

Studie	Operationalisierung
CS4 CHERISH	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. SUEs sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig: • den Tod eines Patienten zur Folge haben • ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen – das schließt keine Ereignisse ein, die bei einem schwereren Verlauf tödlich enden können • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen • ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation, wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Erhebungszeitraum: Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE • Zeit bis zum SUE Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) jeweils für: • Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm inkludiert) • Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

232SM202 EMBRACE	Der Endpunkt wurde analog zu CHERISH erhoben. Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden analog zu CHERISH berechnet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 10 % der Patienten in einem Studienarm bei den vorliegenden Studienpopulationen unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 10 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

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 4-277: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CS4 CHERISH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
232SM202 EMBRACE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

CHERISH – ITT

4.3.1.3.1.11.1 SUEs (total)

Tabelle 4-278: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,58 [0,297; 1,147] 0,1183	0,50 [0,207; 1,208] 0,1234	-0,12 [-0,277; 0,039] 0,1402
Ja (%)	29	17			
Nein (%)	71	83			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Insgesamt erlitten 17 % der Patienten der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 29 % der Patienten unter BSC ein SUE (RR = 0,58; 95 %-KI [0,297; 1,147]; p = 0,1183). Es bestand demnach kein Behandlungsunterschied in Bezug auf das Auftreten von SUEs.

Tabelle 4-279: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zum SUE			
n (%)	12 (29)	14 (17)	0,56 [0,256; 1,209] 0,1387
10. Perzentil (Wochen)	18,0	35,3	
25. Perzentil (Wochen)	53,9	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

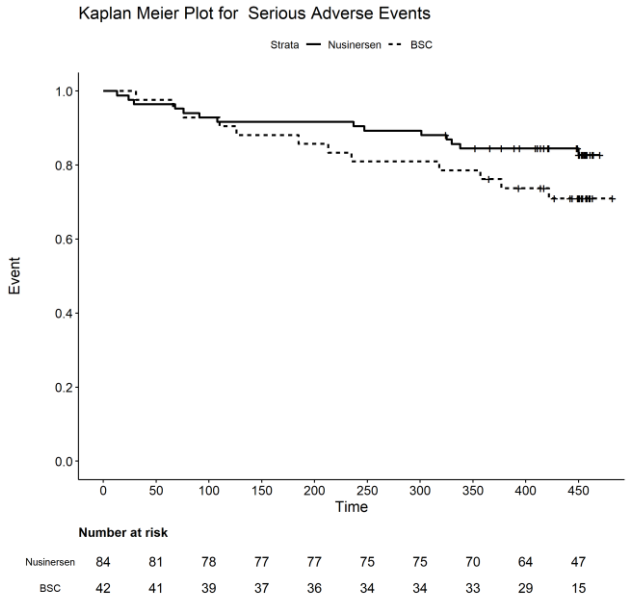


Abbildung 4-121: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE“

Unter Nusinersen war die Chance ein SUE zu erleiden nicht statistisch signifikant geringer (p = 0,1387) (Tabelle 4-279 und Abbildung 4-121).

Im Folgenden werden SUEs gemäß Systemorganklasse und Einzelereignissen dargestellt.

4.3.1.3.1.11.2 SUEs (gemäß SOC)

Tabelle 4-280: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,45 [0,210; 0,984] **0,0453**	0,38 [0,147; 0,988] **0,0472**	-0,14 [-0,293; 0,007] 0,0618
Ja (%) Nein (%)	26 74	12 88			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,50 [0,105; 2,372] 0,3829	0,48 [0,093; 2,495] 0,3839	-0,04 [-0,123; 0,052] 0,4233
Ja (%) Nein (%)	7 93	4 96			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

SUEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten signifikant weniger unter Nusinersen (Tabelle 4-280).

Tabelle 4-281: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	11 (26)	10 (12)	0,41 [0,173; 0,971] **0,0427**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	3 (7)	3 (4)	0,56 [0,112; 2,795] 0,4785
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

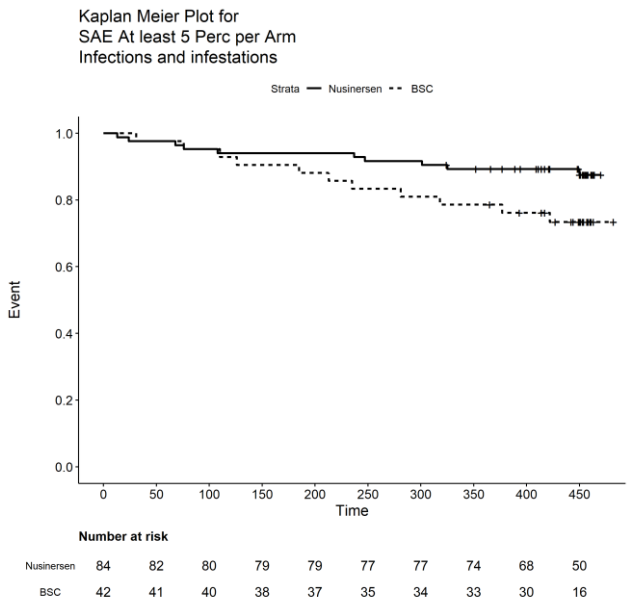


Abbildung 4-122: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“

4.3.1.3.1.11.3 SUEs (gemäß PT)

Tabelle 4-282: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**42**	**84**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,17 [0,035; 0,791] **0,0241**	0,15 [0,028; 0,760] **0,0222**	-0,12 [-0,230; -0,008] **0,0351**
Ja (%)	14	2			
Nein (%)	86	98			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUEs = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Patienten unter BSC hatten eine um 83 % höheres Risiko eine Pneumonie (SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) zu erleiden. Der Behandlungsunterschied zwischen BSC und Nusinersen war statistisch signifikant (p = 0,0241).

Tabelle 4-283: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (ITT)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**42**	**84**	
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Pneumonie			
n (%)	6 (14)	2 (2)	0,13 [0,026; 0,676] **0,0150**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Pneumonie

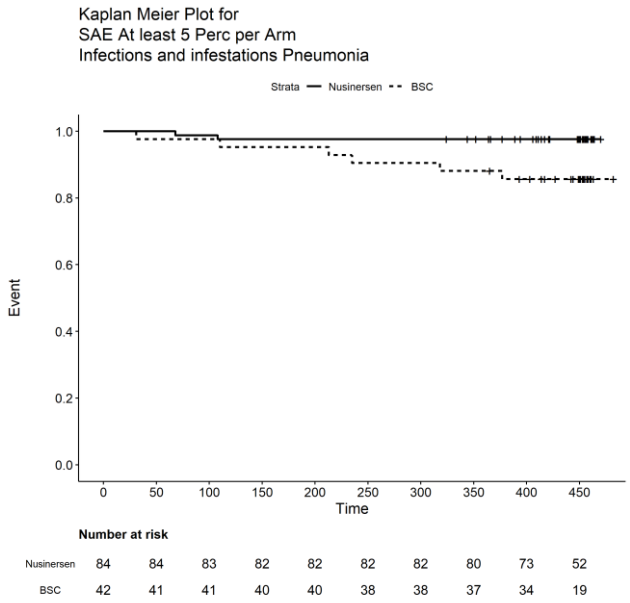


Abbildung 4-123: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT

Unter Nusinersen zeigte sich eine geringere Wahrscheinlichkeit eine schwerwiegende Pneumonie zu erleiden. Das Risiko war unter Nusinersen-Behandlung statistisch signifikant geringer (p = 0,0150) (Tabelle 4-283).

CHERISH – Typ 2 SMA-Patienten

4.3.1.3.1.11.4 Typ 2 SMA – SUEs (total)

Tabelle 4-284: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,52 [0,250; 1,076] 0,0780	0,43 [0,161; 1,123] 0,0845	-0,15 [-0,332; 0,031] 0,1040
Ja (%)	31	16			
Nein (%)	69	84			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-285: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE bei Typ 2 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	BSC	Nusinersen	
N	**32**	**74**	
Zeit bis zum SUE			
n (%)	10 (31)	12 (16)	0,45 [0,190; 1,058] 0,0671
10. Perzentil (Wochen)	15,7	35,3	
25. Perzentil (Wochen)	39,5	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [53,9; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei Typ 2 SMA-Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines SUEs (Tabelle 4-284 und Tabelle 4-285 sowie Abbildung 4-124).

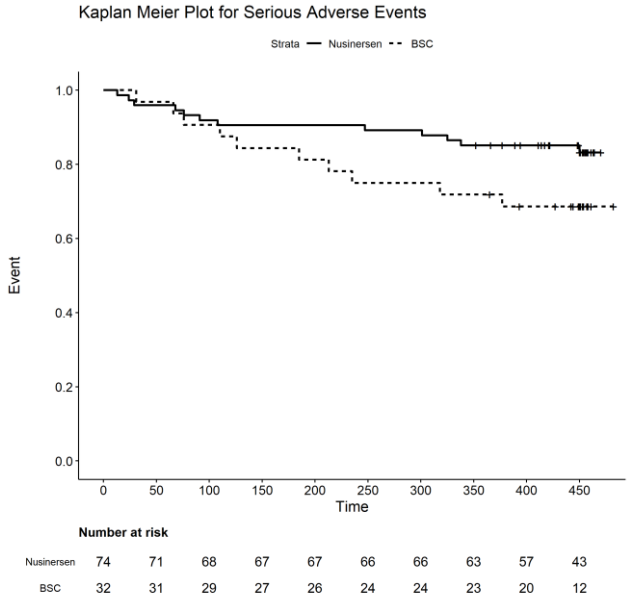


Abbildung 4-124: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE bei Typ 2 SMA“

4.3.1.3.1.11.5 Typ 2 SMA – SUEs (gemäß SOC)

Tabelle 4-286: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,39 [0,175; 0,866] **0,0207**	0,30 [0,110; 0,847] **0,0226**	-0,19 [-0,368; -0,014] **0,0346**
Ja (%) Nein (%)	31 69	12 88			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,092; 2,029] 0,2878	0,41 [0,078; 2,143] 0,2897	-0,05 [-0,164; 0,057] 0,3454
Ja (%) Nein (%)	9 91	4 96			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-287: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	10 (31)	9 (12)	0,31 [0,123; 0,787] **0,0137**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [53,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	3 (9)	3 (4)	0,50 [0,100; 2,526] 0,4035
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen bei schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (Tabelle 4-286, Tabelle 4-287, Abbildung 4-125).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

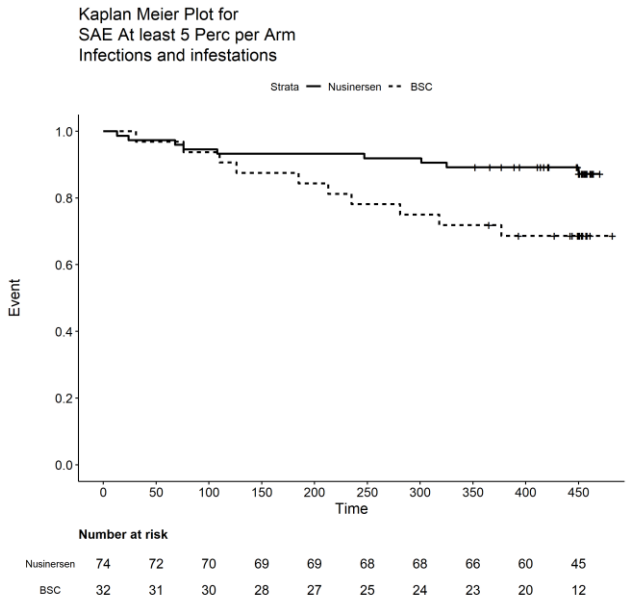


Abbildung 4-125: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten nach **SOC**“

4.3.1.3.1.11.6 Typ 2 SMA – SUEs (gemäß PT)

Tabelle 4-288: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**32**	**74**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem auftraten, nach PT					
Grippe					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,09 [0,004; 1,783] 0,1134	0,08 [0,004; 1,756] 0,1096	-0,07 [-0,161; 0,023] 0,1417
Ja (%) Nein (%)	6 94	0 100			
Pneumonie					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,14 [0,031; 0,676] **0,0140**	0,12 [0,023; 0,634] **0,0125**	-0,16 [-0,301; -0,020] **0,0249**
Ja (%) Nein (%)	19 81	3 97			
Atemstörung					
n (%)	32 (100)	74 (100)	0,43 [0,064; 2,937] 0,3910	0,42 [0,056; 3,096] 0,3923	-0,04 [-0,127; 0,056] 0,4481
Ja (%) Nein (%)	6 94	3 97			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-289: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs bei Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 2 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**32**	**74**	
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Grippe			
n (%)	2 (6)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9992
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	6 (19)	2 (3)	0,09 [0,016; 0,495] **0,0056**
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Atemstörung			
n (%)	2 (6)	2 (3)	0,47 [0,065; 3,461] 0,4624
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 2 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Typ 2 SMA-Patienten hatten einen signifikanten Vorteil einer Nusinersen-Behandlung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für eine schwerwiegende Pneumonie (Tabelle 4-288, Tabelle 4-289, Abbildung 4-126).

Pneumonie

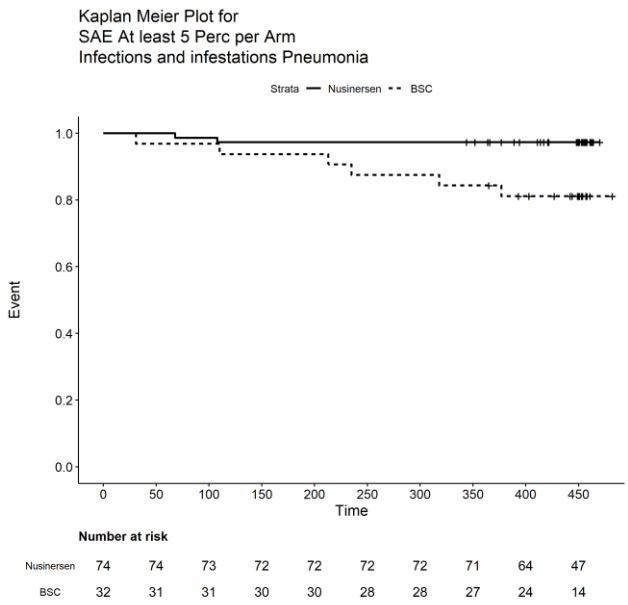


Abbildung 4-126: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 2 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“

CHERISH – Typ 3 SMA-Patienten

4.3.1.3.1.11.7 Typ 3 SMA – SUEs (total)

Tabelle 4-290: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,173; 5,772] 1,0000	1,00 [0,112; 8,947] 1,0000	0,00 [-0,351; 0,351] 1,0000
Ja (%)	20	20			
Nein (%)	80	80			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-291: CHERISH – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE bei Typ 3 SMA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis zum SUE			
n (%)	2 (20)	2 (20)	0,93 [0,115; 7,420] 0,9416
10. Perzentil (Wochen)	55,6	40,5	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [33,9; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Bei Typ 3 SMA-Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines SUEs. Unter Nusinersen war die Rate an SUEs statistisch nicht signifikant geringer (Tabelle 4-290, Tabelle 4-291, Abbildung 4-127).

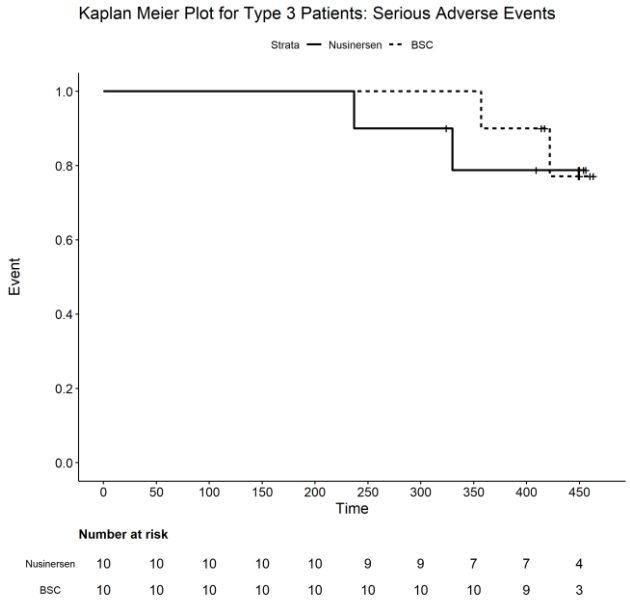


Abbildung 4-127: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE bei Typ 3 SMA“

4.3.1.3.1.11.8 Typ 3 SMA – SUEs (gemäß SOC)

Tabelle 4-292: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	1,00 [0,072; 13,868] 1,0000	1,00 [0,054; 18,574] 1,0000	0,00 [-0,263; 0,263] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	10 90	10 90			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-293: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis **SUEs** bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,89 [0,053; 15,100] 0,9378
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [47,1; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	1 (10)	1 (10)	0,69 [0,029; 16,370] 0,8176
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [33,9; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = Systemorganklasse, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-292, Tabelle 4-293).

4.3.1.3.1.11.9 Typ 3 SMA – SUEs (gemäß PT)

Tabelle 4-294: CHERISH – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs bei Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**10**	**10**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem auftraten, nach PT					
Bauch aufgetrieben					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Obstipation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Dehydratation					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Fäkulom					
n (%)	10 (100)	10 (100)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	10 (100)	10 (100)	3,00 [0,137; 65,903] 0,4858	3,32 [0,120; 91,601] 0,4790	0,09 [-0,146; 0,328] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90			
Respiratory Syncytial Virus-Infektion					
n (%)	10 (100)	0 (0)	0,33 [0,015; 7,322] 0,4858	0,30 [0,011; 8,332] 0,4790	-0,09 [-0,328; 0,146] 0,4526
Ja (%) Nein (%)	10 90	0 100			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-295: CHERISH – Ergebnisse für „Zeit bis SUEs bei **Typ 3 SMA**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, nach PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CHERISH (Typ 3 SMA)	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**10**	**10**	
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT			
Bauch aufgetrieben			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,1; NA]	
Obstipation			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Dehydration			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,0; NA]	NA [NA; NA]	
Fäkulom			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9973
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [51,7; NA]	NA [NA; NA]	
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (10)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [33,9; NA]	
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	1 (10)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [60,3; NA]	NA [NA; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Typ 3 SMA-Patienten, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SMA = Spinale Muskelatrophie, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-294, Tabelle 4-295).

4.3.1.3.1.11.10 EMBRACE – SUEs (total)

Tabelle 4-296: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,83 [0,275; 2,521] 0,7469	0,74 [0,116; 4,728] 0,7510	-0,07 [-0,516; 0,373] 0,7527
Ja (%)	43	36			
Nein (%)	57	64			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Insgesamt erlitten 36 % der Patienten der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 43 % der Patienten unter BSC ein SUE. Das Risiko ein SUE zu erleiden, war unter Nusinersen statistisch nicht signifikant höher (p = 0,7469).

Tabelle 4-297: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum SUE			
n (%)	3 (43)	5 (36)	0,81 [0,193; 3,400] 0,7726
10. Perzentil (Wochen)	2,30	3,30	
25. Perzentil (Wochen)	10,30	9,90	
50. Perzentil (Wochen) (Median) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [5,7; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

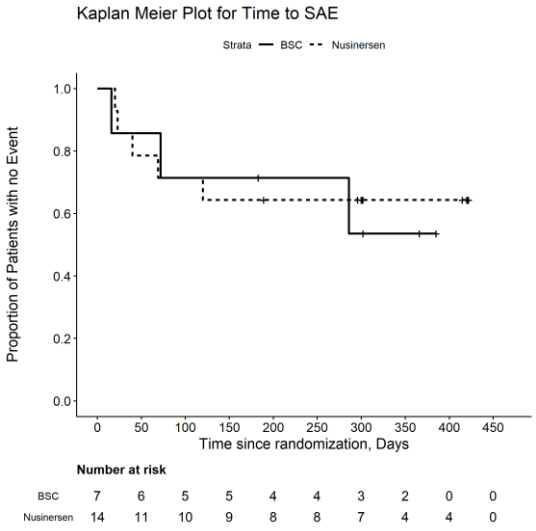


Abbildung 4-128: EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum SUE“

Unter Nusinersen war die Wahrscheinlichkeit für SUEs statistisch nicht signifikant verändert (p = 0,7726) (Tabelle 4-297 und Abbildung 4-128).

4.3.1.3.1.11.11 EMBRACE – SUEs (gemäß SOC)

Tabelle 4-298: EMBRACE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Herzerkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,25 [0,319; 4,899] 0,7488	1,39 [0,194; 9,967] 0,7439	0,07 [-0,347; 0,490] 0,7379
Ja (%) Nein (%)	29 71	36 64			
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,11 [0,006; 1,963] 0,1321	0,08 [0,003; 1,845] 0,1132	-0,29 [-0,620; 0,049] 0,0943
Ja (%) Nein (%)	29 71	0 100			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,75 [0,160; 3,506] 0,7146	0,68 [0,085; 5,448] 0,7179	-0,07 [-0,469; 0,326] 0,7248
Ja (%) Nein (%)	29 71	21 79			
ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied bei SUEs, die bei 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-298).

Tabelle 4-299: EMBRACE – Ergebnisse für „Zeit bis zu **SUEs**, die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten **nach SOC**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum Erleiden eines SUEs nach SOC, das bei mindestens 5% der Patienten in einem			
Herzerkrankungen			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	2 (29)	5 (36)	1,22 [0,236; 6,322] 0,8115
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [9,9; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
n (%)	2 (29)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
n (%)	2 (29)	3 (21)	0,80 [0,133; 4,798] 0,8056
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [14,9; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Bei 5 % der Patienten in einem Studienarm trat kein signifikanter Behandlungsunterschied bei SUEs auf (Tabelle 4-299).

4.3.1.3.1.11.12 EMBRACE – SUEs (gemäß PT)

Tabelle 4-300: EMBRACE – Ergebnisse zu „Anzahl der Patienten mit **SUEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Akute respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,50 [0,036; 6,862] 0,6040	0,46 [0,025; 8,693] 0,6057	-0,07 [-0,364; 0,221] 0,6319
Ja (%) Nein (%)	14 86	7 93			
Hirntod					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Retention von Bronchialsekret					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	4 86	0 100			
Herzstillstand					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Husten					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Dysphagie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	BSC	**Nusinersen**			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Enterovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Gastroenteritis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Verlust des Bewusstseins					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Infektion der unteren Atemwege					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Parainfluenzavirus-Infektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Pneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	3,73 [0,219; 63,658] 0,3627	4,57 [0,205; 101,612] 0,3375	0,21 [-0,001; 0,429] 0,0507
Ja (%) Nein (%)	0 100	21 79			
Aspirationspneumonie					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			

EMBRACE	Behandlungsgruppen		Nusinersen vs. BSC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	BSC	Nusinersen			
N	**7**	**14**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT					
Pneumonie durch Hämophilus					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Atemstörung					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			
Respiratorische Insuffizienz					
n (%)	7 (100)	14 (100)	2,67 [0,145; 49,079] 0,5092	3,00 [0,126; 71,311] 0,4968	0,14 [-0,040; 0,326] 0,1266
Ja (%) Nein (%)	0 100	14 86			
Respiratorische Synzytial-Virus Bronchiolitis					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Respiratorische Synzytial-Virus Infektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,60 [0,073; 34,933] 0,7651	1,67 [0,060; 46,227] 0,7632	0,07 [-0,063; 0,206] 0,2994
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93			
Atemwegsinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18 [0,008; 3,881] 0,2723	0,15 [0,005; 4,182] 0,2634	-0,14 [-0,402; 0,116] 0,2801
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100			
Rhinovirusinfektion					
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,00 [0,108; 9,229] 1,0000	1,00 [0,075; 13,367] 1,0000	0,00 [-0,317; 0,317] 1,0000
Ja (%) Nein (%)	14 86	14 86			

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best Supportive Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Risiko von SUEs auf PT-Ebene war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-300).

Tabelle 4-301: EMBRACE – Ergebnisse zu „Zeit bis zu **SUEs,** die bei mindestens **5 % der Patienten** in einem Studienarm auftraten, **nach PT**“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum Erleiden eines SUEs nach PT, das bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm			
Akute respiratorische Insuffizienz			
n (%)	1 (14)	1 (7)	0,47 [0,029; 7,546] 0,5950
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Hirntod			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	
Retention von Bronchialsekret			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Bronchiolitis			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,3; NA]	NA [NA; NA]	
Herzstillstand			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Husten			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Dysphagie			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Enterovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum Erleiden eines SUEs nach PT, das bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm			
Gastroenteritis			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	
Verlust des Bewusstseins			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,1; NA]	NA [NA; NA]	
Infektion der unteren Atemwege			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Parainfluenzavirus-Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie			
n (%)	0 (0)	3 (21)	Inf [0,000; Inf] 0,9993
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [17,7; NA]	
Aspirationspneumonie			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pneumonie durch Hämophilus			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [10,3; NA]	NA [NA; NA]	
Atemstörung			
n (%)	1 (14)	2 (14)	1,02 [0,092; 11,340] 0,9844
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,9; NA]	NA [NA; NA]	

EMBRACE	**Behandlungsgruppen**		**Nusinersen vs. BSC Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
	BSC	**Nusinersen**	
N	**7**	**14**	
Zeit bis zum Erleiden eines SUEs nach PT, das bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm			
Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	0 (0)	2 (14)	Inf [0,000; Inf] 0,9995
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [47,6; NA]	
Respiratorische Synzytial-Virus Bronchiolitis			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Respiratorische Synzytial-Virus Infektion			
n (%)	0 (0)	1 (7)	Inf [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Atemwegsinfektion			
n (%)	1 (14)	0 (0)	0,00 [0,000; Inf] 0,9996
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [19,6; NA]	NA [NA; NA]	
Rhinovirusinfektion			
n (%)	1 (14)	2 (14)	0,67 [0,060; 7,529] 0,7478
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [2,3; NA]	NA [47,6; NA]	

BSC = Best Supportive Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategorialer Variable bestimmt und nach Alter bei Symptombeginn adjustiert.

Die Zeit bis zum Auftreten eines SUEs war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-301).

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.

4.3.1.3.1.11.13 Meta-Analyse 1

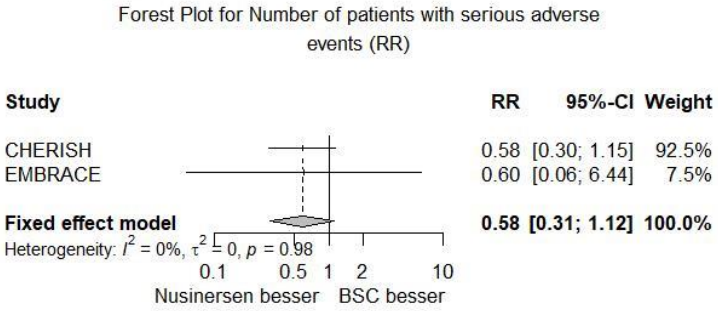


Abbildung 4-129: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Das Risiko für schwerwiegende UEs ist nummerisch geringer (p = 0,1056 bzw. p = 0,1186) (Abbildung 4-129 und Abbildung 4-130). Analysen zu den Effektschätzern OR und ARR befinden sich in Anhang 4-G.

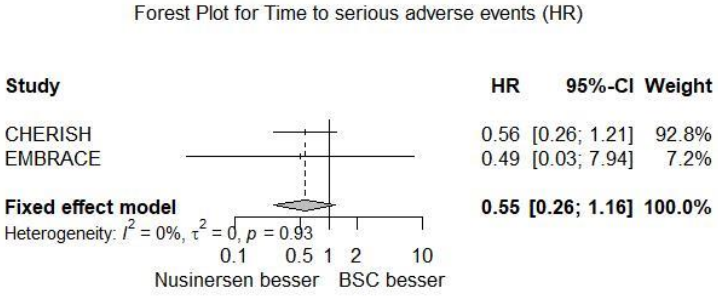


Abbildung 4-130: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

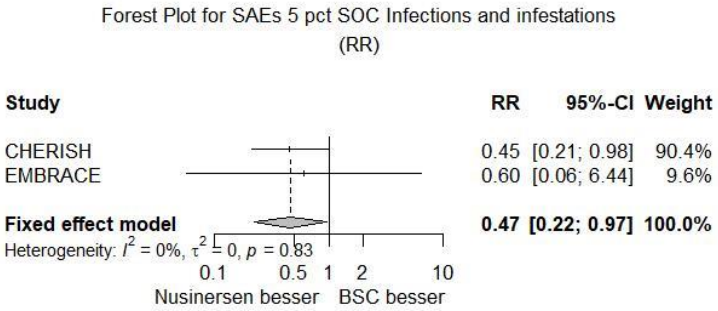


Abbildung 4-131: Meta-Analyse 1 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

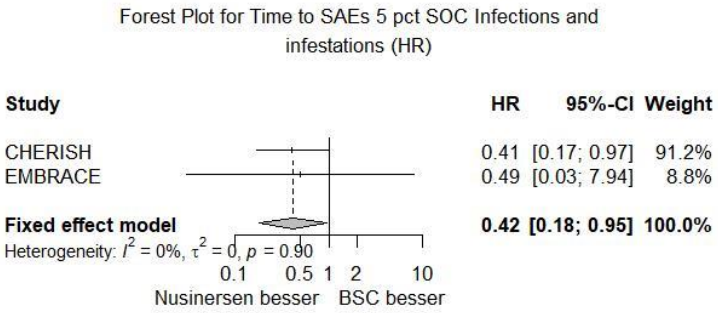


Abbildung 4-132: Meta-Analyse 1 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0419) weniger Patienten erlitten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (Abbildung 4-131). Dies wird auch durch die Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder parasitären Erkrankung bestätigt, die unter Nusinersen signifikant (p = 0,0371) verlängert ist (Abbildung 4-132).

4.3.1.3.1.11.14 Meta-Analyse 2

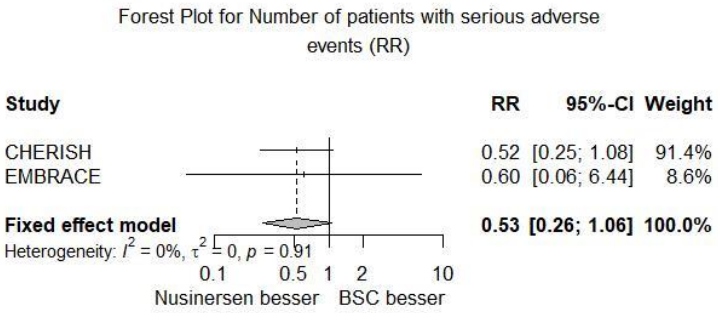


Abbildung 4-133: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Das Risiko für schwerwiegende UEs ist nummerisch geringer (p = 0,0705 bzw. p = 0,0577) (Abbildung 4-133 und Abbildung 4-134). Analysen zu den Effektschätzern OR und ARR befinden sich in Anhang 4-G.

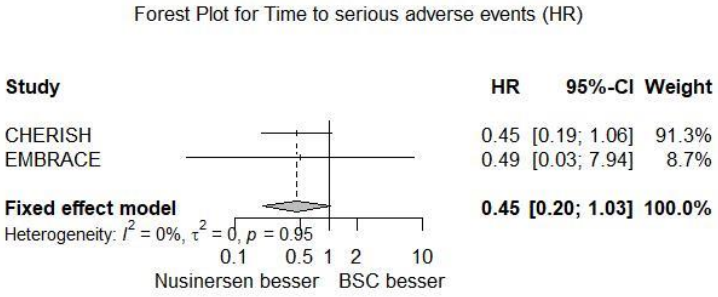


Abbildung 4-134: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

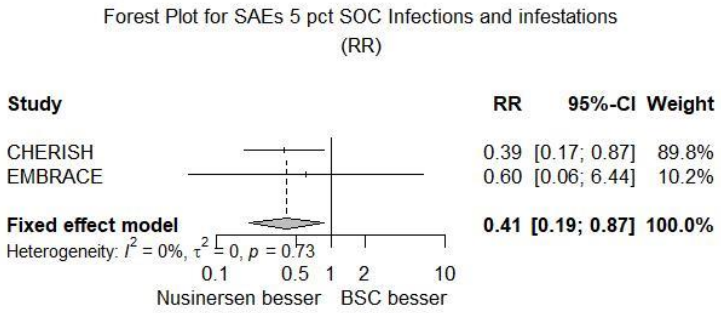


Abbildung 4-135: Meta-Analyse 2 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

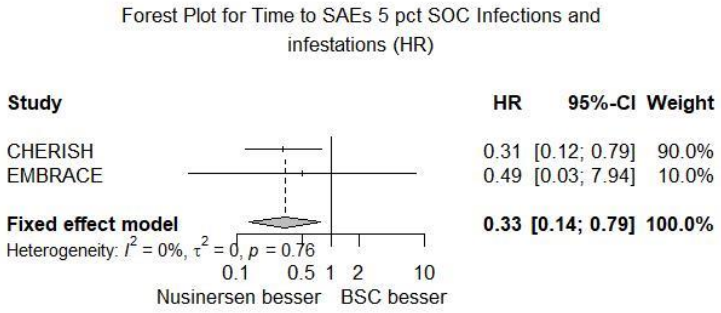


Abbildung 4-136: Meta-Analyse 2 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0200) weniger Patienten erlitten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (Abbildung 4-135). Dies wird auch durch die Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder parasitären Erkrankung bestätigt, die unter Nusinersen signifikant (p = 0,0125) verlängert ist (Abbildung 4-136).

4.3.1.3.1.11.15 Meta-Analyse 3

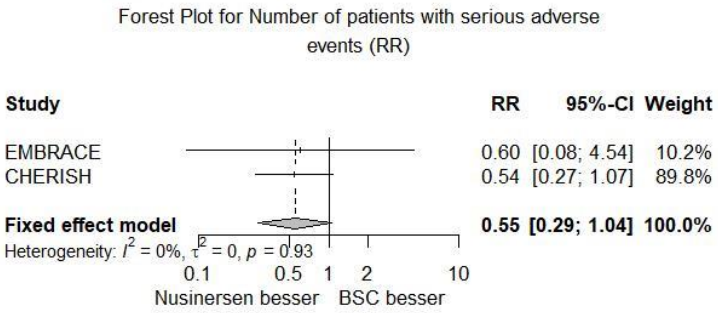


Abbildung 4-137: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Das Risiko für schwerwiegende UEs ist nummerisch geringer (p = 0,0662 bzw. p = 0,0854) (Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138). Analysen zu den Effektschätzern OR und ARR befinden sich in Anhang 4-G.

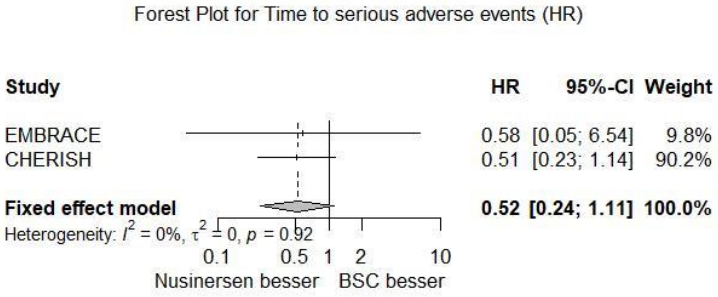


Abbildung 4-138: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis zum SUE“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

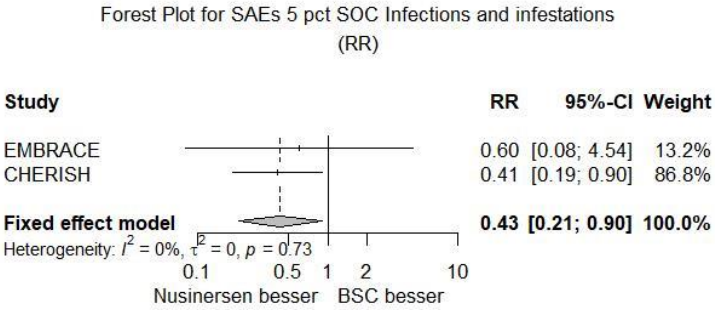


Abbildung 4-139: Meta-Analyse 3 zu „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer RR

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

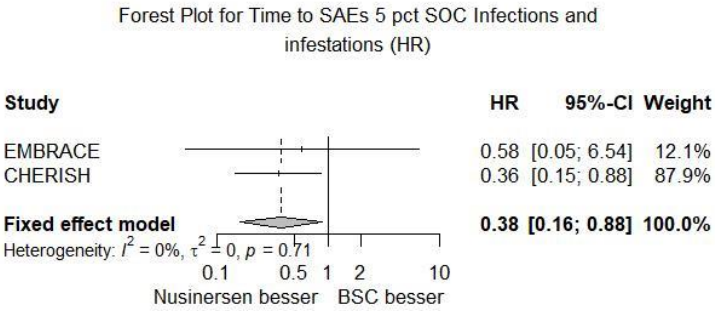


Abbildung 4-140: Meta-Analyse 3 zu „Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC“ aus RCT, Nusinersen versus BSC, Effektschätzer HR

Signifikant (p = 0,0243) weniger Patienten erlitten schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Nusinersen (Abbildung 4-139). Dies wird auch durch die Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Infektion oder parasitären Erkrankung bestätigt, die unter Nusinersen signifikant (p = 0,0202) verlängert ist (Abbildung 4-140).

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. [17]

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.
- 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.

[16] unbesetzt

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 -302 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter bei Symptom-beginn[1]**	**Alter bei der 1. Dosis[2]**	**Alter bei Screening**	**Krankheits dauer[3]**	**Geo-grafische Region**	**Geschlecht**
Für alle Endpunkte gilt						
CHERISH	n.d.	n.d.	●	●	●	○
EMBRACE	●	○	n.d.	n.d.	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
n.d. = Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

[1] EMBRACE: Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate, > 6 Monate

[2] EMBRACE: Alter bei der 1. Dosis < 18 Monate vs. ≥ 18 Monate

[3] CHERISH: Krankheitsdauer < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-303 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.

CHERISH – ITT

Für das Merkmal **Alter bei Screening** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 92, Zeit bis zum HFMSE-Responder und Veränderung des PedsQL zu Tag 169 im sozialen Bereich des PedsQL (Eltern) und beim ACEND (Domäne 4 – Fortbewegung) zu Tag 456 (Monat 15). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern im Alter < 6 Jahren bei Screening für die Anzahl der HFMSE-Responder (Tag 92), für die Zeit bis zum HFMSE-Responder und für die Veränderung zu Baseline beim ACEND (zu Tag 456 in der Domäne 4 – Fortbewegung) beobachtet werden, sowie für Patienten mit einem Alter ≥ 6 Jahren im sozialen Bereich des PedsQL (Eltern).

Für das Merkmal **Krankheitsdauer** ergab sich eine Effektmodifikation für die Endpunkte Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 274, 365 sowie 456, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Tag 274, 365 sowie 456, Veränderung des RULM-Scores zu Tag 274, 365 sowie 456, Veränderung des PedsQL (Eltern) zu Tag 169 beim körperlichen Bereich und beim ACEND zu Tag 169 (Domäne 2 – Sitzen/Spielen) und Tag 456 (Domäne 4 – Fortbewegung). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate bei den HFMSE-Endpunkten, dem RULM-Score und für die Domäne 4 – Fortbewegung des ACEND (Tag 456) beobachtet werden. Das Fehlen einer

statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Die Domäne 2 – Sitzen/Spielen des ACEND an Tag 169 zeigte keine statistische Signifikanz.

Für das Merkmal **Geografische Region** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt Veränderung des HFMSE-Scores (Tag 365) bzw. des ACEND-Scores (Domäne 4 – Fortbewegung, Tag 456). Ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Patienten aus Nordamerika zum Zeitpunkt 365 Tage der Veränderung des HFMSE zu Baseline beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus Europa und dem Asien-Pazifik-Raum oder den Zeitpunkt 169 Tage kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geschlecht** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Veränderung des RULM-Scores (zu Tag 274 und 456) und bei den Möglichkeiten der Familien zu Tag 92 beim PedsQL (Eltern). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei männlichen Patienten beim RULM-Score beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für weibliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Zudem deutet auch der Wirkmechanismus von Nusinersen nicht darauf hin, dass Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestehen könnten.

CHERISH – Typ 2 SMA

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

Es werden nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend beschrieben, die mindestens einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest p < 0,05 Abschnitt 4.3.1.3.2.). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich im Anhang 4-G.

Für das Merkmal **Alter bei Screening** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 92, Zeit bis zum HFMSE-Responder, der Veränderung zu Baseline des HFMSE und des RULM je zu Tag 274, Veränderung von Baseline zu Tag 92, 169 und 365 beim PedsQL (Eltern) im Körperlichen Bereich sowie bei der Veränderung des ACEND (Domäne 2: Sitzen/Spielen zu Tag 169) und (Domäne 4: Fortbewegung zu Tag 169 und 456). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern im Alter < 6 Jahren bei Screening für die Zeit bis zum HFMSE-Responder, sowie für die Veränderung zu Baseline beim HFMSE (zu Tag 274) und ACEND (zu Tag 456 in der Domäne 4: Fortbewegung)

beobachtet werden. Die Veränderung von Baseline zu Tag 274 beim RULM-Score in der Gruppe der ≥ 6 Jahre alten Patienten war zuungunsten von Nusinersen. Die Veränderungen beim PedsQL (Eltern) waren nicht klinisch relevant. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz kann nicht als Beleg für Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Die Veränderung zu Baseline zu Tag 169 in der Domäne 4: Fortbewegung des ACEND wies keine statistische Signifikanz auf.

Für das Merkmal **Krankheitsdauer** ergab sich eine Effektmodifikation für die Endpunkte Anzahl der HFMSE-Responder an Tag 274, 365 sowie 456, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Tag 274, 365 sowie 456 und Patienten mit neuem motorischem Meilenstein (Tag 169 und 365), Veränderung des RULM-Scores an Tag 169, 274, 365 sowie 456, Veränderung des PedsQL (Eltern) von Baseline zu den Tagen 92, 169, 274 und 456 (Körperlicher Bereich) und zu Tag 169 (Gesamtscore des generischen Teils 4.0) und Veränderung des ACEND-Scores zu Tag 169 (Domäne 2: Sitzen/Spielen und Domäne 6: Gefühle), Tag 456 (Domäne 1: Sitzen/Spielen und Domäne 3: Bewegung). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit Erkrankungsbeginn < 25 Monate bei den HFMSE-Endpunkten, dem RULM-Score und für die Domäne 1: Sitzen/Spielen und Domäne 3: Bewegung des ACEND (Tag 456) beobachtet werden. Beim PedsQL (Eltern) lag in keinem Fall ein klinisch relevanter, jedoch signifikanter Unterschied vor. Die Veränderungen beim RULM und ACEND zu Tag 169 zeigten keine statistische Signifikanz. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geografische Region** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt Veränderung des HFMSE-Scores (Tag 365), der Häufigkeit motorischer Meilensteine, Veränderung des PedsQL (Eltern) zu Tag 92 im körperlichen Bereich und beim ACEND (Domäne 4: Fortbewegung, zu Tag 456). Ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Patienten aus Nordamerika zum Zeitpunkt 365 Tage der Veränderung des HFMSE zu Baseline beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für Patienten aus Europa und dem Asien-Pazifik-Raum kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für das Merkmal **Geschlecht** zeigte sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei Veränderung des RULM-Scores (Tag 274 und 456), für die Veränderung von Baseline zu Tag 92 im Körperlichen Bereich des PedsQL (Eltern) und zu Tag 456 in der Domäne 2: Sitzen/Spielen des ACEND. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei männlichen Patienten bis auf bei dem PedsQL beobachtet werden. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für weibliche Patienten kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden. Zudem deutet auch der Wirkmechanismus von Nusinersen nicht darauf hin, dass Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestehen könnten.

Tabelle 4-303: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CHERISH und allen Effektmodifikatoren

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Überlebensrate				
Kein Patient innerhalb CHERISH verstorben.				
HFMSE				
ITT: HFMSE-Responder				
92 Tage	**0,0129**	0,0799	0,4564	0,9996
169 Tage	0,2394	0,0582	0,2259	0,9999
274 Tage	0,3637	**0,0005**	0,1294	0,9998
365 Tage	0,2358	**0,0027**	0,1254	0,9997
456 Tage	0,1654	**0,0024**	0,8538	0,9998
Typ 2 SMA: HFMSE-Responder				
92 Tage	**0,0280**	0,1861	0,5191	0,9997
169 Tage	0,5672	0,1554	0,1753	0,9999
274 Tage	0,1710	**0,0004**	0,0971	0,9999
365 Tage	0,1752	**0,0026**	0,1039	0,9998
456 Tage	0,1100	**0,0059**	0,6608	0,9998
Zeit bis zu HFMSE-Responder				
ITT	**0,0371**	**0,0005**	0,2766	0,5645
Typ 2 SMA	**0,0351**	**0,0035**	0,1964	0,8164
ITT: Veränderung des HFMSE zu Baseline				
92 Tage	0,1804	0,3822	0,6845	0,6748
169 Tage	0,1916	0,0608	0,2193	0,1285
274 Tage	0,1240	**0,0004**	0,1599	0,3265
365 Tage	0,3272	**0,0020**	**0,0308**	0,3071
456 Tage	0,5685	**0,0011**	0,1722	0,4395
Typ 2 SMA: Veränderung des HFMSE zu Baseline				
92 Tage	0,1199	0,3504	0,4735	0,5431
169 Tage	0,2308	0,0734	0,1104	0,4461
274 Tage	**0,0286**	**0,0007**	0,1380	0,6361
365 Tage	0,2177	**0,0015**	**0,0081**	0,7171
456 Tage	0,3264	**0,0008**	0,0924	0,7488

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Motorische Meilensteine gemäß WHO				
ITT: Patienten mit neuem motorischem Meilenstein				
92 Tage	0,4257	0,9260	0,8182	0,7401
169 Tage	0,3813	0,1063	0,0541	0,6932
274 Tage	0,3901	0,9485	0,8169	0,6438
365 Tage	0,7731	0,1221	0,1349	0,6259
456 Tage	0,7497	0,1416	0,6248	0,5936
Typ 2 SMA: Patienten mit neuem motorischem Meilenstein				
92 Tage	0,9999	0,2600	0,4917	0,9922
169 Tage	1,0000	**0,0373**	0,1287	0,5586
274 Tage	0,9999	0,0923	0,2166	0,8088
365 Tage	1,0000	**0,0423**	0,1627	0,6614
456 Tage	0,9998	0,0620	0,4989	0,9926
Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein				
ITT	0,9972	0,0892	0,1169	0,1031
Typ 2 SMA	1,0000	**0,0293**	0,0689	0,2327
ITT: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient				
92 Tage	0,4257	0,9260	0,8182	0,7401
169 Tage	0,3813	0,1063	0,0541	0,6932
274 Tage	0,3901	0,9485	0,8169	0,6438
365 Tage	0,7731	0,1221	0,1349	0,6259
456 Tage	0,7497	0,1416	0,6248	0,5936
Typ 2 SMA: Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient				
92 Tage	0,2692	0,9892	0,9597	0,8591
169 Tage	0,1960	0,1322	0,0536	0,5978
274 Tage	0,6730	0,6594	0,4840	0,5892
365 Tage	0,7515	0,1229	**0,0498**	0,6140
456 Tage	0,9303	0,0842	0,2327	0,7542
ITT: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können				
92 Tage	0,9991	1,0000	0,9989	0,9991
169 Tage	0,9999	0,2847	0,9941	0,9945
274 Tage	0,9998	0,2795	0,2478	0,9948
365 Tage	0,9999	0,3723	0,3150	0,9999

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
456 Tage	0,9999	0,2027	0,3150	0,9947
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können				
92 Tage	0,9993	1,0000	0,9989	0,9992
169 Tage	0,9999	0,2846	0,9946	0,9955
274 Tage	0,9999	0,2806	0,2969	0,9934
365 Tage	0,9999	0,3708	0,3745	0,9999
456 Tage	0,9999	0,2040	0,3745	0,9956
Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird				
ITT	1,0000	0,2283	0,2025	0,9983
Typ 2 SMA	1,0000	0,2320	0,2438	0,9985
ITT: Anzahl der Patienten, die frei stehen können				
92 Tage	0,9998	0,9949	0,5567	0,9961
169 Tage	0,9950	0,8089	0,9956	0,9943
274 Tage	0,9950	0,8089	0,9956	0,9943
365 Tage	0,9999	0,9949	0,9958	0,9962
456 Tage	0,9999	0,9949	0,9958	0,9962
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten, die frei stehen können				
92 Tage	0,9998	0,9951	0,4834	0,9949
169 Tage	0,9999	0,9951	0,9961	0,9968
274 Tage	0,9999	0,9951	0,9961	0,9968
365 Tage	0,9999	0,9951	0,9961	0,9968
456 Tage	0,9999	0,9951	0,9961	0,9968
Zeit bis freies Stehen erreicht wird				
ITT	0,9988	0,7635	0,2069	0,9989
Typ 2 SMA	1,0000	0,9991	0,4894	0,9989
ITT: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können				
92 Tage	0,9998	0,9952	0,9948	0,9998
169 Tage	0,9998	0,9947	0,9945	0,9998
274 Tage	0,9994	1,0000	0,9987	0,9990
365 Tage	1,0000	0,9960	0,9944	1,0000
456 Tage	0,9991	0,9991	0,9989	0,9991

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können				
92 Tage	0,9998	0,9954	0,9953	0,9998
169 Tage	0,9998	0,9948	0,9950	0,9998
274 Tage	0,9995	1,0000	0,9988	0,9991
365 Tage	1,0000	0,9964	0,9950	0,9999
456 Tage	0,9993	0,9988	0,9989	0,9992
Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird				
ITT	1,0000	0,9987	0,9983	1,0000
Typ 2 SMA	1,0000	0,9987	0,9989	1,0000
ITT: Anzahl der Patienten, die frei gehen können				
92 Tage	0,9994	0,9985	0,9999	0,9990
169 Tage	0,9990	0,9998	0,9989	1,0000
274 Tage	0,9990	0,9999	0,9997	1,0000
365 Tage	0,9999	0,9950	0,5035	0,9234
456 Tage	0,9991	0,9991	0,9989	0,9991
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten, die frei gehen können				
92 Tage	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
169 Tage	0,9992	0,9998	0,9990	1,0000
274 Tage	0,9995	1,0000	0,9991	0,9990
365 Tage	0,9995	1,0000	0,9991	0,9990
456 Tage	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Zeit bis freies Gehen erreicht wird				
ITT	1,0000	0,9987	0,3074	0,6369
Typ 2 SMA	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000
RULM				
ITT: Veränderung des RULM-Scores zu Baseline				
92 Tage	0,2641	0,1581	0,1923	0,1440
169 Tage	0,8814	0,1084	0,4442	0,1049
274 Tage	0,1556	**0,0002**	0,6735	**0,0373**
365 Tage	0,3094	**0,0089**	0,8265	0,0684
456 Tage	0,2862	**0,0004**	0,6790	**0,0448**

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Typ 2 SMA: Veränderung des RULM-Scores zu Baseline				
92 Tage	0,2523	0,2463	0,0934	0,1149
169 Tage	0,5952	**0,0405**	0,3364	0,4064
274 Tage	**0,0058**	**< 0,0001**	0,6251	0,0706
365 Tage	0,1546	**0,0046**	0,8886	0,1365
456 Tage	0,1842	**0,0005**	0,7265	**0,0428**
PedsQL				
ITT: Die Gruppe der BSC-Patienten enthält nur 8 Patienten. Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.				
ITT: Veränderung des PedsQL-Scores zu Baseline (Eltern)				
Körperlicher Bereich				
92 Tage	0,7609	0,5417	0,1249	0,2998
169 Tage	0,2058	**0,0109**	0,8816	0,8793
274 Tage	0,7118	0,2376	0,6439	0,6793
365 Tage	0,2827	0,2634	0,3960	0,7694
456 Tage	0,5392	0,2897	0,6767	0,3158
Emotionaler Bereich				
92 Tage	0,1480	0,9257	0,9440	0,8141
169 Tage	0,7284	0,5070	0,8668	0,4193
274 Tage	0,2898	0,7212	0,9485	0,9378
365 Tage	0,2409	0,7920	0,5032	0,8487
456 Tage	0,6049	0,7171	0,4601	0,6121
Sozialer Bereich				
92 Tage	0,0920	0,2706	0,3968	0,8804
169 Tage	**0,0384**	0,1067	0,6354	0,8047
274 Tage	0,3911	0,5047	0,5847	0,7193
365 Tage	0,3674	0,1021	0,7989	0,9026
456 Tage	0,4680	0,4418	0,6400	0,4351
Schule/Kindergarten				
92 Tage	0,6386	0,2547	0,2165	0,3765
169 Tage	0,6279	0,4580	0,3888	0,2675
274 Tage	0,5752	0,7162	0,4791	0,9614
365 Tage	0,9659	0,8929	0,5695	0,4793
456 Tage	0,2689	0,3524	0,2969	0,7270

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Gesamtscore PedsQL des Generic Core 4.0				
92 Tage	0,3182	0,7347	0,1920	0,5465
169 Tage	0,7664	0,1961	0,9460	0,8854
274 Tage	0,2866	0,7088	0,8468	0,8473
365 Tage	0,7579	0,9001	0,6480	0,8500
456 Tage	0,6394	0,6799	0,6557	0,3321
Neuromuskuläre Erkrankung				
92 Tage	0,0866	0,6436	0,4114	0,7316
169 Tage	0,8067	0,5205	0,3095	0,6652
274 Tage	0,4448	0,3003	0,3274	0,6666
365 Tage	0,2027	0,5109	0,5258	0,7163
456 Tage	0,2039	0,7971	0,4862	0,7789
Kommunikation				
92 Tage	0,0875	0,0805	0,8088	0,3703
169 Tage	0,8336	0,4943	0,7244	0,3979
274 Tage	0,9198	0,7483	0,7252	0,7900
365 Tage	0,8499	0,6699	0,4617	0,6311
456 Tage	0,1062	0,0921	0,6103	0,7856
Möglichkeiten der Familie				
92 Tage	0,5469	0,7650	0,4809	**0,0330**
169 Tage	0,4033	0,9277	0,7305	0,5961
274 Tage	0,5904	0,7473	0,5019	0,8153
365 Tage	0,2753	0,5613	0,5697	0,7180
456 Tage	0,6097	0,4395	0,5473	0,8028
Gesamtscore PedsQL des Generic Core 3.0 (Neuromuscular Module)				
92 Tage	0,0985	0,9028	0,3409	0,2814
169 Tage	0,7174	0,7304	0,5197	0,7177
274 Tage	0,5777	0,4690	0,4781	0,8413
365 Tage	0,4131	0,5850	0,7908	0,8345
456 Tage	0,3936	0,7493	0,7217	0,7437

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Typ 2 SMA: Veränderung des PedsQL-Scores zu Baseline (Patienten)				
BSC-Gruppe enthält nur 5 Patienten. Eine Subgruppenanalysen wird nicht berichtet				
Typ 2 SMA: Veränderung des PedsQL-Scores zu Baseline (Eltern)				
Körperlicher Bereich				
92 Tage	**0,0344**	**0,0285**	**0,0480**	**0,0432**
169 Tage	**0,0053**	**0,0012**	0,7123	0,4271
274 Tage	0,1886	**0,0267**	0,9732	0,5691
365 Tage	**0,0218**	0,0523	0,1444	0,7651
456 Tage	0,1032	**0,0394**	0,5601	0,6823
Emotionaler Bereich				
92 Tage	0,8524	0,4624	0,9452	0,9416
169 Tage	0,2147	0,1644	0,9299	0,8505
274 Tage	0,7163	0,4311	0,9540	0,9436
365 Tage	0,8469	0,7507	0,6147	0,8602
456 Tage	0,5492	0,6116	0,5403	0,7395
Sozialer Bereich				
92 Tage	0,3969	0,7492	0,2795	0,6145
169 Tage	0,7558	0,6326	0,7448	0,5840
274 Tage	0,8042	0,8516	0,8042	0,7623
365 Tage	0,4985	0,1433	0,8356	0,8850
456 Tage	0,4436	0,2794	0,5742	0,4555
Schule/Kindergarten				
92 Tage	0,8277	0,4957	0,1913	0,3529
169 Tage	0,6921	0,1734	0,2069	0,0957
274 Tage	0,7466	0,8497	0,2001	0,6648
365 Tage	0,6579	0,9888	0,2615	0,5281
456 Tage	0,8183	0,2778	0,2998	0,8094
Gesamtscore PedsQL des Generic Core 4.0				
92 Tage	0,4339	0,2868	0,1210	0,2065
169 Tage	0,0854	**0,0144**	0,7759	0,3816
274 Tage	0,4786	0,1341	0,9062	0,6970
365 Tage	0,5242	0,5435	0,4817	0,8744
456 Tage	0,5719	0,4477	0,6730	0,6430

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Neuromuskuläre Erkrankung				
92 Tage	0,6965	0,2328	0,1945	0,5939
169 Tage	0,2328	0,1967	0,6905	0,6544
274 Tage	0,8934	0,0572	0,7251	0,6029
365 Tage	0,7810	0,1249	0,8238	0,7340
456 Tage	0,7301	0,5486	0,5369	0,8040
Kommunikation				
92 Tage	0,4319	0,2016	0,9648	0,5159
169 Tage	0,6382	0,5202	0,9084	0,6897
274 Tage	0,9297	0,7255	0,8166	0,6891
365 Tage	0,3888	0,8116	0,6267	0,5464
456 Tage	0,1047	0,0639	0,6910	0,5509
Möglichkeiten der Familie				
92 Tage	0,3033	0,4619	0,3331	0,1069
169 Tage	0,1756	0,6149	0,7888	0,4558
274 Tage	0,2360	0,5625	0,4986	0,6462
365 Tage	0,1999	0,2264	0,7626	0,8897
456 Tage	0,6989	0,7703	0,6933	0,8134
Gesamtscore PedsQL des Generic Core 3.0 (Neuromuscular Module)				
92 Tage	0,8370	0,3355	0,1742	0,3202
169 Tage	0,2378	0,3623	0,8002	0,8084
274 Tage	0,7980	0,1686	0,8079	0,8097
365 Tage	0,8224	0,1245	0,8707	0,7398
456 Tage	0,8206	0,3712	0,6886	0,8337
ACEND				
ITT: Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline				
Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden				
169 Tage	0,5723	0,7262	0,7176	0,5369
456 Tage	0,5418	0,0733	0,6056	0,7702
Domäne 2 – Sitzen/Spielen				
169 Tage	0,0700	**0,0493**	0,0777	0,8636
456 Tage	0,4601	0,0978	0,5196	0,0662

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Domäne 3 – Bewegung				
169 Tage	0,6124	0,9142	0,5957	0,1903
456 Tage	0,6690	0,1637	0,3519	0,1197
Domäne 4 – Fortbewegung				
169 Tage	0,1858	0,1514	**0,0303**	0,3936
456 Tage	**0,0369**	**0,0114**	0,1645	0,2137
Domäne 5 – Zeit				
169 Tage	0,7744	0,5347	0,5527	0,7933
456 Tage	0,0862	0,1900	0,6066	0,1395
Domäne 6 – Gefühle				
169 Tage	0,1892	0,0740	0,5676	0,6949
456 Tage	0,5962	0,5213	0,2759	0,2810
Domäne 7 – Finanzielles				
169 Tage	0,4094	0,7224	0,2504	0,7821
456 Tage	0,3027	0,6072	0,6284	0,2083
Typ 2 SMA: Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline				
Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden				
169 Tage	0,5600	0,1679	0,4786	0,3069
456 Tage	0,4206	**0,0383**	0,6405	0,7530
Domäne 2 – Sitzen/Spielen				
169 Tage	**0,0137**	**0,0265**	0,0528	0,7250
456 Tage	0,7261	0,0998	0,4401	**0,0275**
Domäne 3 – Bewegung				
169 Tage	0,8979	0,3068	0,2114	0,4233
456 Tage	0,5847	**0,0407**	0,2851	0,2178
Domäne 4 – Fortbewegung				
169 Tage	**0,0316**	0,1108	**0,0392**	0,1801
456 Tage	**0,0498**	0,0656	0,2809	0,1298
Domäne 5 – Zeit				
169 Tage	0,0702	0,0799	0,4877	0,3032
456 Tage	0,5137	0,5432	0,5284	0,3246

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Domäne 6 – Gefühle				
169 Tage	0,0546	**0,0169**	0,7524	0,2406
456 Tage	0,3979	0,5118	0,4318	0,4846
Domäne 7 – Finanzielles				
169 Tage	0,9236	0,9370	0,3160	0,7661
456 Tage	0,3888	0,6724	0,5464	0,3081
Hospitalisierungen				
Häufigkeit von Hospitalisierungen				
ITT	0,8586	0,4723	0,4725	0,7176
Typ 2 SMA	0,9184	0,4787	0,7727	0,9437
Zeit bis zur Hospitalisierung				
ITT	0,9936	0,6445	0,2544	0,8200
Typ 2 SMA	0,6234	0,7446	0,5978	0,6040
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse				
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse				
ITT	0,9329	0,5361	0,8349	0,3502
Typ 2 SMA	0,8933	0,4587	0,9045	0,5466
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen				
ITT	0,9309	0,9918	0,5537	0,6129
Typ 2 SMA	0,6279	0,9386	0,9247	0,9093
UEs				
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE				
ITT	0,9998	0,9999	0,9997	0,9998
Typ 2 SMA	0,9998	1,0000	0,9996	0,9997
Zeit bis zum UE				
ITT	0,7367	0,4918	0,6969	0,2483
Typ 2 SMA	0,5301	0,4432	0,4845	0,2012
ITT: Anzahl der Patienten mit UEs nach SOC				
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,4524	0,4509	0,4914	0,5590
Erkrankungen des Nervensystems	0,5435	0,1869	0,6096	0,3389

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
ITT: Zeit bis zum UE nach SOC				
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,4076	0,4771	0,6414	0,5667
Erkrankungen des Nervensystems	0,6203	0,1899	0,6504	0,3138
ITT: Anzahl der Patienten mit UEs nach PT				
Rückenschmerzen	1,0000	0,9999	0,9997	0,9999
Kopfschmerzen	0,9927	0,0996	0,6667	0,3574
Gelenkkontraktur	1,0000	0,9001	0,9997	0,1696
Pneumonie	0,6631	0,2747	0,2570	0,7429
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit UEs nach PT				
Rückenschmerzen	0,9999	1,0000	0,9996	0,9999
Kopfschmerzen	0,9920	0,1029	0,7975	0,4571
Gelenkkontraktur	0,9997	0,4780	0,9998	0,1463
Pneumonie	0,9687	0,4727	0,3861	0,6668
ITT: Zeit bis zum UE nach PT				
Rückenschmerzen	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000
Kopfschmerzen	0,9972	0,1197	0,7177	0,3723
Gelenkkontraktur	0,9999	0,8464	0,9999	0,1260
Pneumonie	0,6797	0,2546	0,2452	0,7746
Erbrechen	0,4899	0,5679	0,7486	0,9912
Typ 2 SMA: Zeit bis zum UE nach PT				
Rückenschmerzen	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000
Kopfschmerzen	0,9978	0,1252	0,8392	0,4685
Gelenkkontraktur	1,0000	0,3893	1,0000	0,0980
Pneumonie	0,9081	0,4079	0,3547	0,6918
ITT: Anzahl der Patienten mit UEs nach Schweregrad				
mild	0,9923	0,9924	0,9181	0,9938
moderat	0,2742	0,1338	0,8763	0,8715
moderat oder schwer	0,2742	0,1338	0,8763	0,8715
schwer	0,9922	0,9946	0,9944	0,7261

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit UEs nach Schweregrad				
mild	0,9998	0,9999	0,9997	0,9996
moderat	0,9601	0,5017	0,8489	0,8591
moderat oder schwer	0,9601	0,5017	0,8489	0,8591
schwer	0,9947	0,9952	0,9946	0,9948
ITT: Zeit bis zum UE nach Schweregrad				
mild	0,7567	0,4731	0,8213	0,1748
moderat	0,2884	0,0934	0,8953	0,7510
moderat oder schwer	0,2747	0,0904	0,9078	0,7627
schwer	0,9984	0,9984	0,9983	0,7061
Typ 2 SMA: Zeit bis zum UEs nach Schweregrad				
mild	0,5227	0,3564	0,4851	0,1350
moderat	0,9988	0,2583	0,9618	0,6917
moderat oder schwer	0,9670	0,2522	0,9792	0,7063
schwer	0,9986	0,9988	0,9986	0,9989
ITT: Anzahl der Patienten mit milden UEs nach SOC				
Erkrankungen des Nervensystems	0,5330	0,3033	0,7670	0,6075
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit modearten UEs nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7344	0,9119	0,2964	0,3333
ITT: Zeit bis zum milden UEs nach SOC				
Erkrankungen des Nervensystems	0,8632	0,9003	0,3904	0,3836
Typ 2 SMA: Zeit bis zum moderaten UEs nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,8836	0,9209	0,3229	0,3040
ITT: Anzahl der Patienten mit milden UEs nach PT				
Rückenschmerzen	0,9999	0,9998	0,9998	1,0000
Kopfschmerzen	0,9926	0,0835	0,8084	0,4082
Infektion der oberen Atemwege	0,8168	0,8744	0,4620	0,2398

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
Erbrechen	0,4433	0,4098	0,8693	0,5920
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit milden UEs nach PT				
Infektion der oberen Atemwege	0,7344	0,9119	0,9338	0,1792
Pneumonie	0,9998	0,9961	0,9998	0,9954
ITT: Zeit bis zum milden UEs nach PT				
Kopfschmerzen	0,9973	0,1010	0,8358	0,4162
Infektion der oberen Atemwege	0,7406	0,9327	0,5520	0,1780
Erbrechen	0,4220	0,4482	0,8288	0,5782
Typ 2 SMA: Zeit bis zum milden UEs nach PT				
Pneumonie	1,0000	0,9990	1,0000	0,9991
ITT: Anzahl der Patienten mit moderaten UEs nach PT				
Pneumonie	0,7475	0,3906	0,2983	0,5158
ITT: Zeit bis zum moderaten UEs nach PT				
Pneumonie	0,7587	0,3536	0,2831	0,5516
Therapieabbruch aufgrund von UE				
Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.				
SUEs				
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE				
ITT	0,3918	0,6866	0,4916	0,3364
Typ 2 SMA	0,7035	0,6988	0,7185	0,3023
Zeit bis zum SUE				
ITT	0,4324	0,7069	0,5425	0,3704
Typ 2 SMA	0,7840	0,6630	0,7746	0,3166
ITT: Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2629	0,3030	0,3226	0,9010
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4961	0,2600	0,5464	0,5309

Endpunkt Population	Alter bei Screening	Krankheitsdauer[1]	Geografische Region	Geschlecht
ITT: Zeit bis zum SUE nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2966	0,2893	0,4006	0,9728
Typ 2 SMA: Zeit bis zum SUE nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,5517	0,2229	0,6254	0,6061
ITT: Anzahl der Patienten mit SUE nach PT				
Pneumonie	0,4386	0,9928	0,5767	0,9949
ITT: Zeit bis zum SUE nach PT				
Pneumonie	0,4429	0,9983	0,5429	0,9981
Typ 2 SMA: Anzahl der Patienten mit SUE nach PT				
Pneumonie	0,6694	0,9933	0,7007	0,9928
Typ 2 SMA: Zeit bis zum SUE nach PT				
Pneumonie	0,6758	0,9987	0,6583	0,9983

[1] CHERISH: Krankheitsdauer < 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ARR = Absolute Risikoreduktion, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale, IRR =Incidence Rate Ratio, ITT = Intention-to-treat, OR = Odds Ratio, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SOC = System Organ Class, SUEs = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, UEs = Unerwünschte Ereignisse, WHO = World Health Organization

Statistische Analysen: Die Analysen wurden mit R (Version 3.6.3) durchgeführt. Die Ergebnisse der p-Interaktionstests der Effektschätzer RR, OR, ARR und IRR wurden mit einer binomialen logistischen Regression mit der Funktion „glm“ berechnet. Die p-Interaktionswerte der Ereigniszeiten wurden mit einer Cox-Regression mit dem Paket „survival“ und den Funktionen „coxph“ und „Surv“ berechnet. Die Werte der p-Interaktionstests der Veränderung zur Baseline wurden mit einem linearen Modell mit dem Paket „stats“ und der Funktion „lm“ berechnet.

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,05 wird als ein Hinweis auf eine Effektmodifikation eingestuft. Zu dem Gesamteffekt werden demnach auch die Effekte der Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet. Liefert der Interaktionstest einen p-Wert ≥ 0,05 erfolgt die spezifische Darstellung der Subgruppenergebnisse in Modul 4 Anhang 4-G. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (statistische Power, Präspezifizierung) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das abgeleitete Fazit diskutiert.

Subgruppenanalysen der Studie EMBRACE und Typ 3 SMA-Patienten der CHERISH wurden nicht durchgeführt, da bei keinem Merkmal die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Überlebensrate“

4.3.1.3.2.1.1 CHERISH – ITT, Typ 2 SMA und Typ 3 SMA

Kein Patient verstarb während der Studie.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „HFMSE“

4.3.1.3.2.2.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-304: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	36	70
	Patienten mit Ereignis (%)	17	41
	RR [95 %-KI] p-Wert	**2,49 [1,138; 5,432] p = 0,0224**	
≥ 6 Jahre	n	6	14
	Patienten mit Ereignis (%)	50	14
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,063; 1,296] p = 0,1044	
Zu Tag 274 Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	Patienten mit Ereignis (%)	17	96
	RR [95 %-KI] p-Wert	**5,75 [2,040; 16,209] p = 0,0009**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	Patienten mit Ereignis (%)	54	63
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,18 [0,664; 2,084] p = 0,5783	
≥ 44 Monate	n	11	30
	Patienten mit Ereignis (%)	18	27
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,47 [0,366; 5,870] p = 0,5884	
Zu Tag 365 Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	Patienten mit Ereignis (%)	17	83
	RR [95 %-KI] p-Wert	**5,00 [1,752; 14,265] p = 0,0026**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	Patienten mit Ereignis (%)	39	57
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,692; 3,093] p = 0,3195	
≥ 44 Monate	n	11	30
	Patienten mit Ereignis (%)	18	20
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,252; 4,575] p = 0,9227	
Zu Tag 456 Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	Patienten mit Ereignis (%)	17	91
	RR [95 %-KI] p-Wert	**5,30 [1,902; 14,772] p = 0,0014**	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	Patienten mit Ereignis (%)	45	60
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,688; 2,633] p = 0,3862	
≥ 44 Monate	n	11	30
	Patienten mit Ereignis (%)	20	26
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,354; 5,122] p = 0,6629	
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko			

Es zeigten sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „HFMSE-Responder“ bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening und Krankheitsdauer (Tabelle 4-303). Für die Subgruppenmerkmale geografische Region und Geschlecht zeigte sich kein signifikanter p-Wert im Interaktionstest. Die Ergebnisse werden daher nur tabellarisch dargestellt.
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit einem Alter bei Screening < 6 Jahre oder Erkrankungsbeginn < 25 Monaten beobachtet werden (Tabelle 4-304). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit Alter bei Screening ≥ 6 Jahre oder einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Tabelle 4-305: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zu HFMSE-Responder“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Zeit bis zu HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	36	70
	Patienten mit Ereignis (%)	50	79
	Median [95 %-KI]	65,4 [26,1; NA]	24,0 [14,1 24,9]
	HR [95 %-KI] p-Wert	**3,42 [1,922; 6,080] p < 0,0001**	
≥ 6 Jahre	n	6	14
	Patienten mit Ereignis (%)	50	36
	Median [95 %-KI]	38,6 [13,1; NA]	NA [24,0; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,102; 2,179] p = 0,3364	
Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	Patienten mit Ereignis (%)	33	96
	Median [95 %-KI]	66,1 [24,1; NA]	13,6 [13,1 24,0]
	HR [95 %-KI] p-Wert	**7,85 [2,833; 21,750] p = 0,0001**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	Patienten mit Ereignis (%)	69	80
	Median [95 %-KI]	38,0 [23,9; NA]	23,9 [13,1 38,1]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,91 [0,853; 4,283] p = 0,1156	
≥ 44 Monate	n	11	30
	Patienten mit Ereignis (%)	55	43
	Median [95 %-KI]	64,3 [13,1; NA]	65,9 [39,3; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,227; 1,704] p = 0,3553	

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; NA = not available

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigten sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening und Krankheitsdauer (Tabelle 4-303). Ein signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit einem Alter bei Screening von < 6 Jahren und einer Krankheitsdauer < 25 Monate beobachtet werden (Tabelle 4-305).

< 6 Jahre **≥ 6 Jahre**

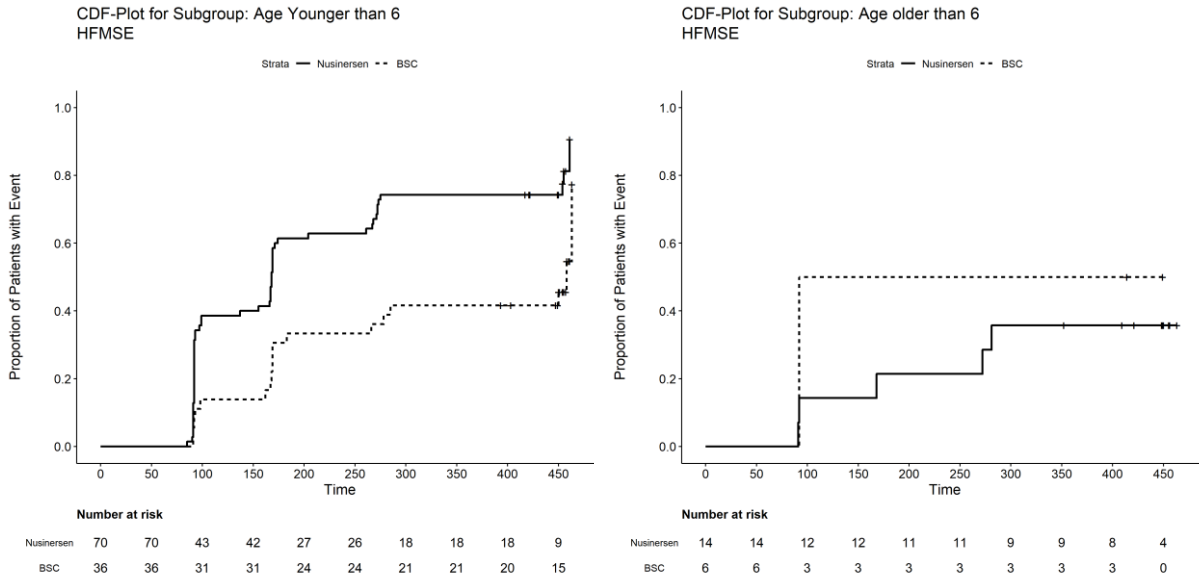
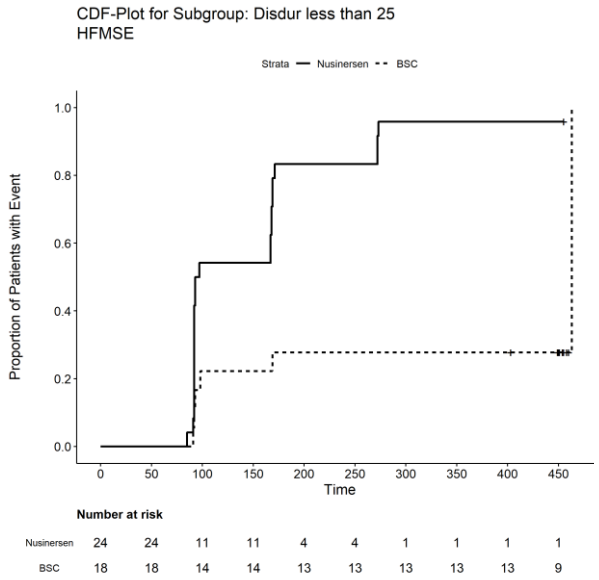
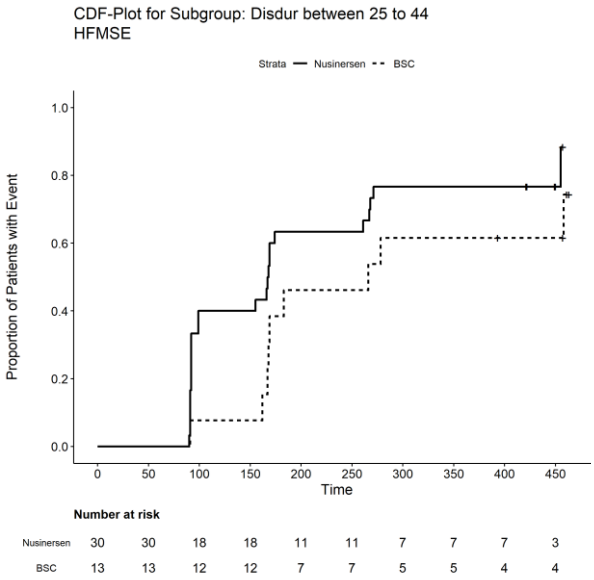


Abbildung 4-141: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Alter bei Screening

< 25 Monate



≥ 25 Monate bis < 44 Monate



≥ 44 Monate

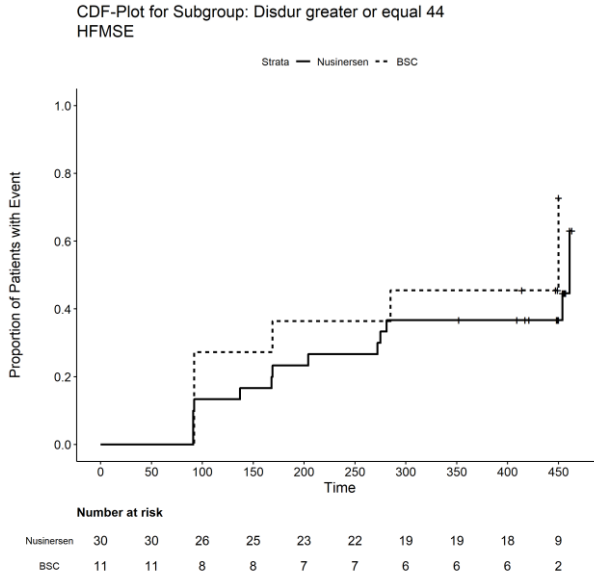


Abbildung 4-142: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Krankheitsdauer

Tabelle 4-306: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline HFMSE“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 274: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	18	24
	LS MW (SE)	1,07 (1,117)	6,61 (0,960)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,68 [5,504; 9,854] p < 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**2,14 [1,364; 2,919]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	13	30
	LS MW (SE)	2,51 (1,046)	2,75 (0,687)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,24 [-2,222; 2,694] p = 0,8516	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,57; 0,732] p = 0,8070	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	30
	LS MW (SE)	-0,45 (1,109)	0,80 (0,672)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,25 [-1,294; 3,79] p = 0,3422	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,34 [-0,352; 1,038] p = 0,3335	
Zu Tag 365: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	18	24
	LS MW (SE)	-1,90 (1,401)	5,93 (1,203)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,82 [5,098; 10,552] p < 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**1,71 [0,990; 2,434]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	12	29
	LS MW (SE)	2,16 (1,194)	2,73 (0,784)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,56 [-2,242; 3,372] p = 0,6977	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,15 [-0,5; 0,804] p = 0,6474	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	24
	LS MW (SE)	-0,45 (1,078)	0,77 (0,652)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,21 [-1,259; 3,68] p = 0,3529	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,35 [-0,344; 1,046] p = 0,3226	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	17	20
	LS MW (SE)	-2,59 (1,396)	7,34 (1,199)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	9,93 [7,218; 12,652] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**2,34 [1,532; 3,144]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	9	26
	LS MW (SE)	1,50 (1,110)	3,36 (0,729)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,87 [-0,744; 4,475] p = 0,2135	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,48 [-0,184; 1,135] p = 0,1575	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	8	20
	LS MW (SE)	-1,98 (1,262)	0,69 (0,764)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,67 [-0,222; 5,562] p = 0,1211	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,68 [-0,024; 1,393] p = 0,0582	
Zu Tag 365: Geografische Region			
Nordamerika	n	23	47
	# Patienten mit Bewertung	22	45
	LS MW (SE)	-0,93 (0,846)	3,09 (0,590)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,02 [1,984; 6,047] p = 0,0003	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,88 [0,355; 1,396]** p = 0,0010	
Europa	n	14	28
	# Patienten mit Bewertung	14	27
	LS MW (SE)	-0,77 (0,919)	3,56 (0,644)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**4,33 [2,103; 6,554] p = 0,0006**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,197; 1,538] p = 0,0112	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Asien-Pazifik-Raum	n	5	9
	# Patienten mit Bewertung	5	9
	LS MW (SE)	7,36 (1,965)	4,62 (1,442)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,74 [-7,632; 2,158] p = 0,3031	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,72 [-1,853; 0,421] p = 0,2170	

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung zu Baseline HFMSE" bei den Subgruppenmerkmalen Krankheitsdauer und geografische Region (Tabelle 4-303). Für die Subgruppenmerkmale Alter bei Screening und Geschlecht zeigte sich kein signifikanter p-Wert im Interaktionstest. Die Ergebnisse werden daher nur tabellarisch dargestellt.

In Bezug auf die Krankheitsdauer zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Nusinersen für die Gruppe der Kinder < 25 Monaten zum Messzeitpunkt 274, 365 und 456 Tage (Tabelle 4-306). Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die anderen Subgruppen kann jedoch nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Für die geografische Region Nordamerika ergab sich ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen, auch für die Region Europa war ein signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen zu beobachten.

4.3.1.3.2.2.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-307: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	29	62
	Patienten mit Ereignis (%)	17	39
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,25 [0,953; 5,288] p = 0,0643	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	Patienten mit Ereignis (%)	67	17
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,056; 1,117] p = 0,0695	
Zu Tag 274: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	Patienten mit Ereignis (%)	17	95
	RR [95 %-KI] p-Wert	**5,70 [1,602; 20,279] p = 0,0072**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	Patienten mit Ereignis (%)	54	59
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,609; 1,990] p = 0,7514	
≥ 44 Monate	n	7	27
	Patienten mit Ereignis (%)	29	22
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,198; 3,053] p = 0,7187	
Zu Tag 365: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	Patienten mit Ereignis (%)	17	80
	RR [95 %-KI] p-Wert	**4,80 [1,329; 17,333] p = 0,0166**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	Patienten mit Ereignis (%)	39	52
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,620; 2,896] p = 0,4571	
≥ 44 Monate	n	7	27
	Patienten mit Ereignis (%)	29	16
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,130; 2,397] p = 0,4334	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	Patienten mit Ereignis (%)	9	89
	RR [95 %-KI] p-Wert	**9,87 [1,622; 60,070] p = 0,0129**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	Patienten mit Ereignis (%)	45	56
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,624; 2,490] p = 0,5327	
≥ 44 Monate	n	7	27
	Patienten mit Ereignis (%)	15	23
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,235; 9,770] p = 0,6624	
BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko			

Es zeigten sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „HFMSE-Responder“ bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening (Tag 92) und Krankheitsdauer (ab Tag 274) (Tabelle 4-303). Für die Subgruppenmerkmale geografische Region und Geschlecht zeigte sich kein signifikanter p-Wert im Interaktionstest. Die Ergebnisse werden daher nur tabellarisch dargestellt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen konnte in Bezug auf das Alter bei Screening an Tag 92 nicht beobachtet werden (Tabelle 4-307). Bei der Krankheitsdauer profitierte die Gruppe der Kinder mit kürzerer Krankheitsdauer. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die Subgruppe mit einem Krankheitsbeginn ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate kann jedoch nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

Tabelle 4-308: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zu zum HFMSE-Responder bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Zeit bis zum HFMSE-Responder			
		BSC	**Nusinersen**
Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	29	62
	Patienten mit Ereignis (%)	52	76
	Median [95 %-KI]	65,4 [24,1; NA]	24,1 [19,6; 38,3]
	HR [95 %-KI] p-Wert	**2,75 [1,497; 5,045] p = 0,0011**	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	Patienten mit Ereignis (%)	67	33
	Median [95 %-KI]	13,1 [13,1; NA]	NA [13,1; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,022; 1,415] p = 0,1023	
Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	Patienten mit Ereignis (%)	33	95
	Median [95 %-KI]	NA [13,3; NA]	18,6 [13,1; 24,1]
	HR [95 %-KI] p-Wert	**7,38 [2,359; 23,110] p = 0,0006**	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	Patienten mit Ereignis (%)	69	78
	Median [95 %-KI]	38,00 [23,9; NA]	24,00 [13,1; 38,3]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,84 [0,811; 4,194] p = 0,1441	
≥ 44 Monate	n	7	27
	Patienten mit Ereignis (%)	57	41
	Median [95 %-KI]	40,7 [13,1; NA]	65,9 [38,9; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,133; 1,578] p = 0,2159	

BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RR = Relatives Risiko

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es zeigten sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei „Zeit bis zu HFMSE-Responder“ bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening und Krankheitsdauer bei Typ 2 SMA-Patienten (Tabelle 4-303). Ein signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen konnte bei Kindern mit einem Alter bei Screening von < 6 Jahren und einer Krankheitsdauer < 25 Monate beobachtet werden (Tabelle 4-308).

< 6 Jahre **≥ 6 Jahre**

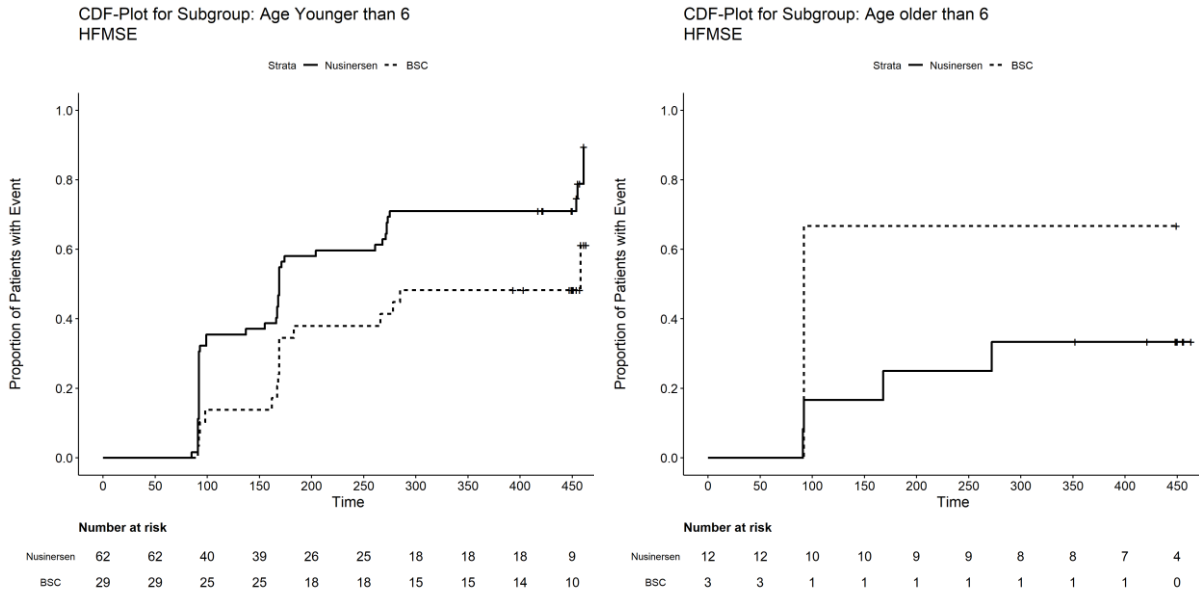
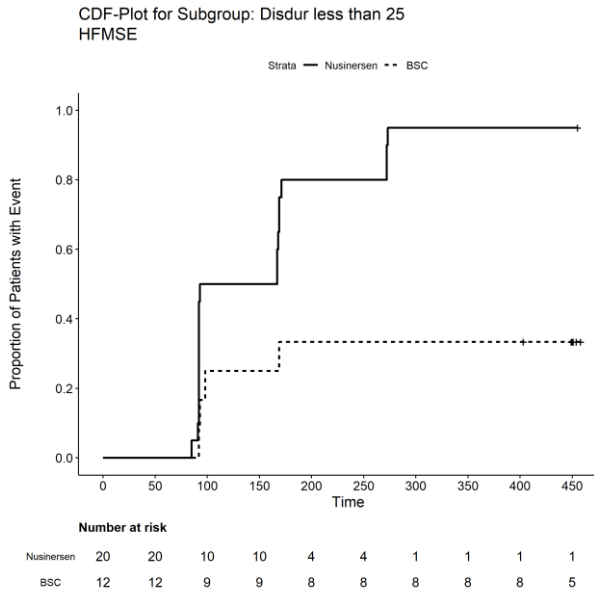
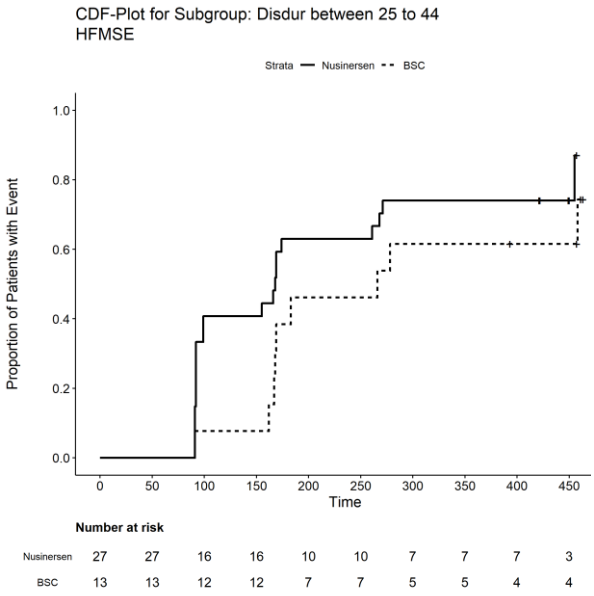


Abbildung 4-143: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Alter bei Screening

< 25 Monate



≥ 25 Monate bis < 44 Monate



≥ 44 Monate

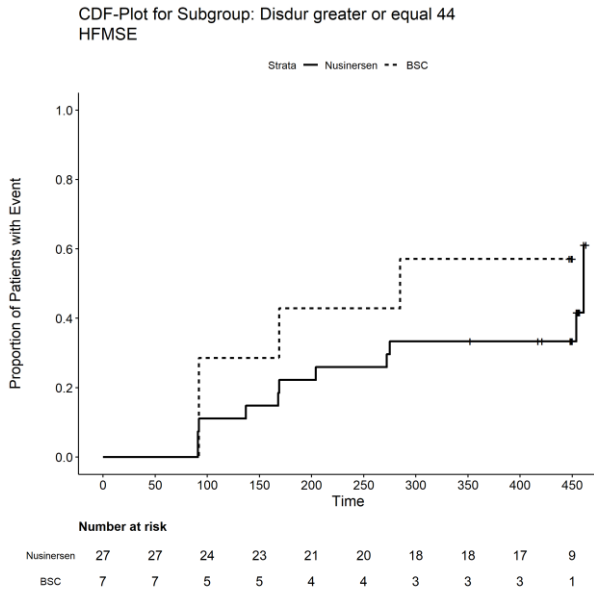


Abbildung 4-144: CHERISH – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis HFMSE-Responder (Subskala 2)“ – Merkmal Krankheitsdauer

Tabelle 4-309: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline HFMSE bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 274: Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	62
	LS MW (SE)	0,59 (0,740)	3,63 (0,502)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,04 [1,271; 4,811] p = 0,0011	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**0,67 [0,213; 1,117]** p = 0,0039	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	12
	LS MW (SE)	3,97 (1,416)	-0,24 (0,695)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**-4,21 [-7,332; -1,091] p = 0,0228**	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-1,22 [-2,589; 0,139] p = 0,0784	
Zu Tag 274: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-1,40 (1,384)	6,51 (1,028)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,92 [5,318; 10,515] p < 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**2,11 [1,209; 3,017]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	2,53 (1,054)	2,41 (0,730)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,12 [-2,635; 2,404] p = 0,9288	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0 [-0,666; 0,657] p = 0,9894	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	0,52 (1,395)	0,61 (0,704)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,09 [-2,99; 3,165] p = 0,9560	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,06 [-0,776; 0,887] p = 0,8964	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 365: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-3,61 (1,675)	5,94 (1,244)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	9,55 [6,403; 12,693] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,76 [0,912; 2,616]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	12	26
	LS MW (SE)	2,19 (1,167)	2,21 (0,808)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,02 [-2,773; 2,809] p = 0,9171	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,626; 0,698] p = 0,9153	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	22
	LS MW (SE)	0,50 (1,429)	0,63 (0,722)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-3,025; 3,282] p = 0,9082	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,01 [-0,82; 0,842] p = 0,9796	
Zu Tag 456: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	17
	LS MW (SE)	-3,65 (1,798)	7,20 (1,335)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	10,85 [7,475; 14,224] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**2,37 [1,42; 3,312]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	9	23
	LS MW (SE)	1,50 (1,106)	2,92 (0,766)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,42 [-1,227; 4,062] p = 0,342	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,36 [-0,304; 1,03] p = 0,2856	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	6	19
	LS MW (SE)	-1,55 (1,506)	0,41 (0,760)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,96 [-1,361; 5,284] p = 0,2953	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,53 [-0,309; 1,375] p = 0,215	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline HFMSE			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 365: Geografische Region			
Nordamerika	n	17	43
	# Patienten mit Bewertung	16	41
	LS MW (SE)	-1,29 (0,992)	2,95 (0,621)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,24 [1,937; 6,544] p = <0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,87 [0,289; 1,457]** p = 0,0034	
Europa	n	10	24
	# Patienten mit Bewertung	10	23
	LS MW (SE)	-0,98 (1,180)	3,44 (0,734)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**4,42 [1,595; 7,239] p = 0,005**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,65 [-0,105; 1,407] p = 0,0914	
Asien-Pazifik-Raum	n	5	7
	# Patienten mit Bewertung	5	4
	LS MW (SE)	7,45 (1,944)	3,67 (1,620)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,78 [-8,944; 1,377] p = 0,1906	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,96 [-2,198; 0,28] p = 0,1294	

ANCOVA = Analysis of covariance, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es lag eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Alter bei Screening (Tag 274) und Krankheitsdauer zu den Messzeitpunkten Tag 274, 365 und 456, sowie für die geografische Region zum Messzeitpunkt Tag 365 vor (Tabelle 4-303). Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigte sich kein signifikanter p-Wert im Interaktionstest. Die Ergebnisse werden daher nur tabellarisch im Anhang dargestellt.

In Bezug auf das Alter bei Screening zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Nusinersen für Kinder < 6 Jahre zu Tag 274. Für Kinder ≥ 6 Jahren zeigte sich ein signifikanter, wenn auch nicht klinisch relevanter Effekt unter Nusinersen-Therapie. Bei der Krankheitsdauer zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt zugunsten von Nusinersen für die Gruppe der Kinder < 25 Monate zum Messzeitpunkt 274, 365 und 456 Tage (Tabelle 4-309). Für die Region Nordamerika ergab sich ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nusinersen zum Messzeitpunkt Tag 365. Aber auch

europäische Patienten profitierten signifikant von einer Nusinersen-Therapie, auch wenn der Effekt nicht klinisch relevant war.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO“

4.3.1.3.2.3.1 CHERISH – ITT

Es zeigte sich für den Endpunkt „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-303), die Darstellung der Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Ereignissen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.3.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Patienten mit neuem motorischen Meilensteine bei Typ 2 SMA“ für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsdauer“ an Tag 169 und Tag 365 (Tabelle 4-303), jedoch wurde die notwendige Ereigniszahl von 10 Ereignissen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen nicht erreicht und werden nicht berichtet.

Tabelle 4-310: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein			
		BSC	**Nusinersen**
Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	Patienten mit Ereignis (%)	8	40
	Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [23,9; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,47 [0,551; 36,290] p = 0,1608	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	Patienten mit Ereignis (%)	31	15
	Median [95 %-KI]	NA [23,9; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,096; 1,599] p = 0,1921	
≥ 44 Monate	n	7	27
	Patienten mit Ereignis (%)	14	4
	Median [95 %-KI]	NA [24,1; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,018; 4,763] p = 0,3859	

BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, WHO = World Health Organization

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Es lag eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein“ bei Typ 2 SMA-Patienten für das Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer vor (Tabelle 4-303). Es

zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-310).

Tabelle 4-311: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 365: Geografische Region			
Nordamerika	n	17	43
	# Patienten mit Bewertung	15	41
	LS MW (SE)	-0,19 (0,153)	0,25 (0,098)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**0,44 [0,078; 0,792] p = 0,0205**	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,69 [0,082; 1,298] p = 0,0262	
Europa	n	10	24
	# Patienten mit Bewertung	10	23
	LS MW (SE)	-0,01 (0,127)	0,13 (0,080)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,14 [-0,161; 0,438] p = 0,3723	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-0,417; 1,077] p = 0,3867	
Asien-Pazifik-Raum	n	5	7
	# Patienten mit Bewertung	5	4
	LS MW (SE)	0,29 (0,188)	0,30 (0,150)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,01 [-0,486; 0,51] p = 0,9637	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,4 [-1,816; 1,011] p = 0,5767	

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe; NA = not available

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges’ g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich eine Effektmodifikation bei „Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient“ bei dem Subgruppenmerkmal „Geografische Region“ an Tag 365. (Tabelle 4-303). Bei der Ausprägung Nordamerika zeigte hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten zu Nusinersen zum Messzeitpunkt Tag 365 (Tabelle 4-311).

Für die einzelnen Meilensteine „Stehen mit Unterstützung“, „Freies Stehens“, „Gehen mit Unterstützung“ und „Freies Gehen“ lag keine Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „RULM“

4.3.1.3.2.4.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-312: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 274: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	18	24
	LS MW (SE)	-0,58 (1,059)	5,09 (0,925)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,67 [3,735; 7,603] p < 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**1,38 [0,687; 2,071]** p = 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	13	30
	LS MW (SE)	1,33 (0,537)	2,46 (0,353)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,13 [-0,133; 2,393] p = 0,0874	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,58 [-0,087; 1,239] p = 0,0887	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	30
	LS MW (SE)	0,51 (0,727)	0,84 (0,440)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-1,336; 1,998] p = 0,6995	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,1 [-0,588; 0,795] p = 0,7687	
Zu Tag 365: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	18	24
	LS MW (SE)	0,97 (1,035)	6,57 (0,919)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,6 [3,675; 7,519] p < 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**1,4 [0,704; 2,092]** p = 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	12	29
	LS MW (SE)	1,36 (0,725)	2,80 (0,476)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,44 [-0,266; 3,142] p = 0,1097	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,55 [-0,111; 1,214] p = 0,1027	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	24
	LS MW (SE)	-0,82 (0,719)	0,77 (0,435)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,59 [-0,06; 3,235] p = 0,0746	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,57 [-0,135; 1,271] p = 0,1133	
Zu Tag 456: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	17	20
	LS MW (SE)	-0,02 (1,015)	7,59 (0,886)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,6 [5,751; 9,456] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,78 [1,041; 2,517]** p < 0,0001	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	9	26
	LS MW (SE)	1,03 (0,895)	3,18 (0,588)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,15 [0,049; 4,256] p = 0,0591	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,037; 1,375] p = 0,0387	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	8	20
	LS MW (SE)	-0,13 (0,873)	0,86 (0,528)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1 [-1,004; 3] p = 0,3749	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-0,368; 1,022] p = 0,3564	
Zu Tag 274: Geschlecht			
Weiblich	n	21	46
	# Patienten mit Bewertung	21	46
	LS MW (SE)	1,01 (0,507)	2,55 (0,344)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**1,54 [0,325; 2,75] p = 0,0157**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,27 [-0,248; 0,792] p = 0,3056	
Männlich	n	21	38
	# Patienten mit Bewertung	21	38
	LS MW (SE)	0,59 (0,706)	3,99 (0,524)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,4 [1,67; 5,126] p = 0,0003	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,81 [0,259; 1,367]** p = 0,0040	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Geschlecht			
Weiblich	n	21	46
	# Patienten mit Bewertung	18	35
	LS MW (SE)	0,65 (0,721)	3,39 (0,489)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**2,74 [1,015; 4,462] p = 0,004**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,37 [-0,147; 0,897] p = 0,1595	
Männlich	n	21	38
	# Patienten mit Bewertung	16	31
	LS MW (SE)	0,36 (0,784)	5,19 (0,582)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,83 [2,916; 6,75] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,03 [0,465; 1,599]** p = 0,0004	

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RULM = Revised Upper Limb Module

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM" bei den Subgruppenmerkmalen Krankheitsdauer und Geschlecht (Tabelle 4-303).

Nach ca. 9-monatiger Behandlungsdauer war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Kindern < 25 Monate erkennbar. Es bestand zudem ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen bei männlichen Patienten an Tag 365 und Tag 456 (Tabelle 4-312). Weibliche Patienten wiesen ebenfalls einen signifikante, wenn auch nicht klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Nusinersen auf.

4.3.1.3.2.4.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-313: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 274: Alter bei Screening			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	62
	LS MW (SE)	1,31 (0,528)	3,72 (0,362)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**2,41 [1,147; 3,67] p = 0,0003**	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,075; 0,972] p = 0,0223	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	12
	LS MW (SE)	3,23 (0,763)	-0,81 (0,376)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,03 [-5,714; -2,354] p = 0,0006	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**-2,31 [-3,904; -0,723]** p = 0,0044	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	20
	LS MW (SE)	0,53 (1,288)	4,07 (0,978)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**3,54 [1,324; 5,757] p = 0,0045**	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,73 [-0,015; 1,482] p = 0,0548	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	1,19 (0,586)	1,76 (0,406)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,57 [-0,834; 1,97] p = 0,4323	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,32 [-0,344; 0,988] p = 0,3431	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	0,89 (0,767)	0,81 (0,389)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,09 [-1,777; 1,602] p = 0,9196	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,11 [-0,938; 0,725] p = 0,8017	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 274: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-1,09 (1,424)	4,89 (1,081)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,98 [3,528; 8,429] p = 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,16 [0,375; 1,947]** p = 0,0038	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	1,36 (0,500)	2,16 (0,346)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,8 [-0,396; 1,997] p = 0,1981	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,47 [-0,204; 1,137] p = 0,1727	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	2,44 (0,784)	0,74 (0,398)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,71 [-3,431; 0,02] p = 0,0622	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,84 [-1,698; 0,018] p = 0,0551	
Zu Tag 365: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	0,62 (1,425)	6,76 (1,082)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	6,14 [3,688; 8,596] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,25 [0,451; 2,041]** p = 0,0021	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	12	26
	LS MW (SE)	1,40 (0,677)	2,42 (0,468)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,02 [-0,596; 2,64] p = 0,2292	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,45 [-0,22; 1,12] p = 0,188	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	22
	LS MW (SE)	0,26 (0,864)	0,86 (0,439)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,6 [-1,304; 2,503] p = 0,5443	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,755; 0,908] p = 0,8575	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline RULM			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	17
	LS MW (SE)	-0,31 (1,279)	7,57 (0,971)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,88 [5,682; 10,087] p < 0,0001	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,62 [0,777; 2,46]** p = 0,0002	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	9	23
	LS MW (SE)	1,07 (0,882)	2,89 (0,610)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,82 [-0,294;3,925] p = 0,1119	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,63 [-0,048; 1,307] p = 0,0684	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	6	19
	LS MW (SE)	0,93 (1,098)	0,79 (0,557)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,13 [-2,551; 2,284] p = 0,7858	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-0,998; 0,666] p = 0,6958	
Zu Tag 456: Geschlecht			
Weiblich	n	18	39
	# Patienten mit Bewertung	16	29
	LS MW (SE)	0,85 (0,785)	2,82 (0,533)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,97 [0,076; 3,858] p = 0,0555	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,16 [-0,405; 0,718] p = 0,5844	
Männlich	n	14	35
	# Patienten mit Bewertung	10	30
	LS MW (SE)	0,76 (0,986)	5,30 (0,622)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,54 [2,247; 6,828] p = 0,0004	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,87 [0,228; 1,518]** p = 0,008	

ANCOVA = Analysis of Covariance, BSC = Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „Veränderung zu Baseline RULM“ bei den Subgruppenmerkmalen Krankheitsdauer (ab Tag 169), Geschlecht (Tag 456) und Alter bei Screening (Tag 274) (Tabelle 4-303).

Nach ca. 6-monatiger Behandlungsdauer war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Kindern < 25 Monate erkennbar (Tabelle 4-313). An Tag 274 war vorrübergehend ein klinisch relevanter Nachteil von Nusinersen für Patienten mit einem Alter bei Screening von ≥ 6 Jahren zu sehen, welcher sich weder an den Messzeitpunkten zuvor als auch zu den Messzeitpunkten danach bestätigte. Zudem zeigten Patienten < 6 Jahren eine signifikante Verbesserung im RULM. Männliche Patienten zum Messzeitpunkt Tag 456 zeigten einen klinisch relevanten Behandlungseffekt zugunsten von Nusinersen. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz für die anderen Subgruppen kann jedoch nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes interpretiert werden.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „PedsQL“

4.3.1.3.2.5.1 CHERISH – ITT

Die Gruppe der BSC-Patienten mit PedsQL-Bewertung beträgt lediglich acht Patienten. Eine Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt.

Tabelle 4-314: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 169: Alter bei Screening – Sozialer Bereich			
< 6 Jahre	n	36	70
	# Patienten mit Bewertung	35	70
	LS MW (SE)	1,06 (2,425)	-2,85 (1,730)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,91 [-9,792; 1,970] p = 0,1977	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,18 [-0,580; 0,226] p = 0,3889	
≥ 6 Jahre	n	6	14
	# Patienten mit Bewertung	6	13
	LS MW (SE)	-14,59 (5,760)	0,34 (3,210)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	14,93 [1,306; 28,549] p = 0,0497	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	1,72 **[0,532; 2,917]** p = 0,0046	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer – Körperlicher Bereich			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	17	24
	LS MW (SE)	-10,09 (5,316)	-0,33 (4,391)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	9,76 [0,078; 19,436] p = 0,0626	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,26 [-0,353; 0,874] p = 0,4056	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	13	30
	LS MW (SE)	4,63 (3,535)	-0,95 (2,312)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,58 [-13,917; 2,751] p = 0,1968	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,35 [-1,0; 0,310] p = 0,3019	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	29
	LS MW (SE)	8,21 (4,878)	-1,27 (2,815)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-9,48 [-20,520; 1,562] p = 0,1013	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,54 [-1,270; 0,183] p = 0,1425	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Geschlecht – Möglichkeiten der Familie			
Weiblich	n	21	46
	# Patienten mit Bewertung	20	46
	LS MW (SE)	-9,46 (2,926)	-2,42 (1,958)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,04 [0,058; 14,013] p = 0,0525	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,29 [-0,225; 0,812] p = 0,2673	
Männlich	n	21	38
	# Patienten mit Bewertung	20	38
	LS MW (SE)	2,54 (2,777)	-1,93 (2,063)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,47 [-11,255; 2,320] p = 0,2068	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,28 [-0,819; 0,252] p = 0,2999	

KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation an Tag 169 im sozialen Bereich für Alter bei Screening und im körperlichen Bereich für die Krankheitsdauer, außerdem lag ein Hinweis auf Effektmodifikation bei den Möglichkeiten der Familie für das Geschlecht an Tag 92 vor. Nur für das Alter ≥ 6 Jahre lag für den sozialen Bereich eine klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Nusinersen vor (Tabelle 4-315).

4.3.1.3.2.5.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Die Gruppe der BSC-Patienten mit PedsQL-Bewertung beträgt lediglich fünf Patienten. Eine Subgruppenanalyse wird nicht dargestellt.

Tabelle 4-315: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern) bei Typ 2 SMA“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Alter bei Screening – Körperlicher Bereich			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	62
	LS MW (SE)	-3,63 (2,179)	-0,76 (1,483)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,87 [-2,332; 8,064] p = 0,2828	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,272; 0,611] p = 0,4521	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	12
	LS MW (SE)	16,95 (12,617)	-0,48 (5,102)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-17,44 [-44,197; 9,324] p = 0,2304	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-1,00 [-2,557; 0,561] p = 0,2097	
Zu Tag 169: Alter bei Screening – Körperlicher Bereich			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	62
	LS MW (SE)	0,21 (2,776)	0,61 (1,889)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,40 [-6,222; 7,021] p = 0,9061	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,01 [-0,453; 0,429] p = 0,9578	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	11
	LS MW (SE)	25,71 (9,840)	-6,40 (3,979)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**-32,11 [-52,983; -11,241] p = 0,0135**	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-1,71 [-3,385; -0,038] p = 0,0450	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 365: Alter bei Screening – Körperlicher Bereich			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	27	60
	LS MW (SE)	-5,43 (2,317)	1,59 (1,576)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**7,02 [1,499; 12,550] p = 0,0174**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,44 [-0,011; 0,881] p = 0,0557	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	7
	LS MW (SE)	12,44 (11,703)	-3,44 (4,733)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-15,87 [-40,695; 8,949] p = 0,2436	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,95 [-2,509; 0,599] p = 0,2285	
Zu Tag 92: Krankheitsdauer – Körperlicher Bereich			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-14,80 (6,444)	-3,30 (4,442)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**11,50 [0,651; 22,341] p = 0,0470**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,37 [-0,349; 1,095] p = 0,3115	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	0,67 (2,791)	-2,17 (1,926)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,85 [-9,537; 3,845] p = 0,4100	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,06 [-0,723; 0,601] p = 0,8571	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	6,07 (5,707)	0,76 (2,670)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,31 [-17,706; 7,080] p = 0,4076	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,49 [-1,383; 0,404] p = 0,2829	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 169: Krankheitsdauer – Körperlicher Bereich			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-16,15 (6,863)	0,04 (4,731)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**16,19 [4,641; 27,741] p = 0,0104**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,40 [-0,327; 1,119] p = 0,2828	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	4,50 (3,571)	-1,81 (2,464)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-6,31 [-14,870; 2,251] p = 0,1572	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,41 [-1,076; 0,261] p = 0,2317	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	26
	LS MW (SE)	13,18 (6,422)	-1,41 (3,004)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**-14,59 [-28,533; -0,642] p = 0,0495**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,94 [-1,856; -0,022] p = 0,0446	
Zu Tag 274: Krankheitsdauer – Körperlicher Bereich			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-13,39 (4,834)	-1,42 (3,332)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**11,96 [3,829; 20,099] p = 0,0075**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,30 [-0,417; 1,023] p = 0,4098	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	4,31 (2,809)	-0,69 (1,939)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,00 [-11,734; 1,736] p = 0,1544	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-1,027; 0,307] p = 0,2898	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	26
	LS MW (SE)	7,44 (5,375)	1,82 (2,515)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,62 [-17,288; 6,056] p = 0,3533	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,49 [-1,388; 0,399] p = 0,2784	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer – Körperlicher Bereich			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	16
	LS MW (SE)	-19,04 (4,550)	-2,48 (3,136)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**16,56 [8,903; 24,216] p = 0,0005**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,58 [-0,156; 1,306] p = 0,1233	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	9	23
	LS MW (SE)	-0,93 (3,252)	1,06 (2,244)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,99 [-5,808; 9,785] p = 0,6178	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-0,336; 0,996] p = 0,3310	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	6	19
	LS MW (SE)	0,07 (4,663)	0,81 (2,181)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,75 [-9,378; 10,872] p = 0,7459	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-1,079; 0,693] p = 0,6689	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer – Gesamtscore des PedsQL Generic Core 4.0			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	20
	LS MW (SE)	-14,82 (5,489)	-2,18 (3,735)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**12,64 [3,492; 21,790] p = 0,0114**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,32 [-0,397; 1,045] p = 0,3783	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	0,63 (2,066)	-1,69 (1,427)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,32 [-7,263; 2,633] p = 0,3652	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,933; 0,396] p = 0,4290	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	26
	LS MW (SE)	3,93 (3,775)	-2,08 (1,771)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-6,01 [-14,201; 2,184] p = 0,1612	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,68 [-1,577; 0,226] p = 0,1421	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Geografische Region – Körperlicher Bereich			
Nordamerika	n	17	43
	# Patienten mit Bewertung	17	43
	LS MW (SE)	-6,98 (2,771)	-1,30 (1,736)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,67 [-0,759; 12,106] p = 0,0894	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,37 [-0,199; 0,932] p = 0,2044	
Europa	n	10	24
	# Patienten mit Bewertung	10	24
	LS MW (SE)	-3,10 (4,016)	-0,38 (2,375)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,71 [-6,701; 12,126] p = 0,5766	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,10 [-0,864; 0,669] p = 0,8039	
Asien-Pazifik-Raum	n	5	7
	# Patienten mit Bewertung	5	7
	LS MW (SE)	17,99 (6,786)	-0,35 (5,653)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-18,35 [-36,373; -0,320] p = 0,0812	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,43 [-1,591; 0,741] p = 0,4749	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung zu Baseline PedsQL (Eltern)			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 92: Geschlecht – Körperlicher Bereich			
Weiblich	n	18	39
	# Patienten mit Bewertung	18	39
	LS MW (SE)	-6,51 (2,620)	-1,20 (1,756)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,31 [-0,969; 11,592] p = 0,1033	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,27 [-0,293; 0,828] p = 0,3497	
Männlich	n	14	353
	# Patienten mit Bewertung	14	5
	LS MW (SE)	4,55 (3,810)	-0,56 (2,312)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,11 [-13,879; 3,656] p = 0,2594	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,24 [-0,879; 0,398] p = 0,4607	

KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Für das Alter bei Screening lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Körperlichen Bereich beim Alter bei Screening für die Tage 92, 169 und 365 vor. Für die Krankheitsdauer lag ein Hinweis auf Effektmodifikation für den Körperlichen Bereich außer an Tag 365 zu allen Messzeitpunkten vor. An Tag 456 lag zusätzlich noch ein Hinweis auf Effektmodifikation für den Gesamtscore des generischen Teil (4.0) für die Krankheitsdauer vor. Jeweils an Tag 92 lag noch ein Hinweis auf Effektmodifikation für den Körperlichen Bereich bei der Geografischen Region und beim Geschlecht vor. In keinem Fall war der Unterschied klinisch relevant. Signifikante Unterschiede bei der Behandlung mit Nusinersen ergaben sich im körperlichen Bereich bei einem Alter an Tag 169 für das Alter bei Screening (≥ 6 Jahre) und für die Krankheitsdauer (≥ 25 Monate). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nusinersen ergaben sich im körperlichen Bereich an Tag 92, Tag 169, Tag 274 und Tag 456 bei der Krankheitsdauer (< 25 Monate), sowie an Tag 169 und 365 für das Alter bei Screening (< 6 Jahre). Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen an Tag 169 beim Gesamtscore des generischen Teil (4.0) für die Krankheitsdauer (< 25 Monate).

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „ACEND“

4.3.1.3.2.6.1 CHERISH – ITT

Tabelle 4-316: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline ACEND“

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Alter bei Screening Domäne 4 – Fortbewegung			
< 6 Jahre	n	36	70
	# Patienten mit Bewertung	30	58
	LS MW (SE)	-7,44 (2,149)	4,34 (1,532)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	11,78 [6,558; 16,993] p = 0,0001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**0,85 [0,436; 1,273]** p = 0,0001	
≥ 6 Jahre	n	6	14
	# Patienten mit Bewertung	4	7
	LS MW (SE)	-6,20 (4,707)	-9,78 (3,039)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,58 [-14,718; 7,559] p = 0,5445	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,63 [-1,616; 0,346] p = 0,2047	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	17	23
	LS MW (SE)	-4,92 (3,550)	0,04 (3,114)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,96 [-1,677; 11,596] p = 0,1634	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,14 [-0,469; 0,755] p = 0,6478	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	13	30
	LS MW (SE)	-5,52 (3,679)	-1,74 (2,400)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,77 [-4,920; 12,466] p = 0,4001	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,48 [-0,175; 1,144] p = 0,1502	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	11	30
	LS MW (SE)	4,97 (5,120)	-3,82 (3,098)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-8,80 [-20,536; 2,940] p = 0,1503	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,49 [-1,195; 0,205] p = 0,1658	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer Domäne 4 – Fortbewegung			
< 25 Monate	n	18	24
	# Patienten mit Bewertung	17	19
	LS MW (SE)	-11,42 (4,990)	6,34 (4,052)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	17,76 [8,508; 27,009] p = 0,0008	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,27 [0,592; 1,940]** p = 0,0002	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	30
	# Patienten mit Bewertung	9	26
	LS MW (SE)	-5,79 (2,974)	-0,55 (1,953)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,24 [-1,758; 12,229] p = 0,1844	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,58 [-0,080; 1,247] p = 0,0849	
≥ 44 Monate	n	11	30
	# Patienten mit Bewertung	8	20
	LS MW (SE)	-6,50 (3,272)	-3,82 (1,977)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,68 [-4,829; 10,189] p = 0,4997	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,11 [-0,581; 0,802] p = 0,7544	
Zu Tag 169: Geografische Region Domäne 4 – Fortbewegung			
Nordamerika	n	23	47
	# Patienten mit Bewertung	22	46
	LS MW (SE)	-2,53 (2,073)	3,45 (1,447)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**5,98 [1,012; 10,947] p = 0,0234**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,110; 1,130] p = 0,0171	
Europa	n	14	28
	# Patienten mit Bewertung	14	28
	LS MW (SE)	-1,02 (3,388)	0,08 (2,382)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,10 [-7,083; 9,281] p = 0,7938	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,10 [-0,541; 0,743] p = 0,7569	

Subgruppenergebnisse – CHERISH (ITT): Veränderung zu Baseline ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Asien-Pazifik-Raum	n	5	9
	# Patienten mit Bewertung	5	9
	LS MW (SE)	3,51 (4,351)	-4,61 (3,159)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-8,12 [-19,089; 2,847] p = 0,1773	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,98 [-2,160; 0,190] p = 0,1004	

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best Supportive Care, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung zu Baseline ACEND" bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening (Domäne 4 – Fortbewegung, Tag 456), Krankheitsdauer (Domäne 2 – Sitzen/Spielen, Tag 169; Domäne 4 – Fortbewegung, Tag 456) und geografische Region (Domäne 4 – Fortbewegung, Tag 169) (Tabelle 4-303).
In den Behandlungsgruppen Alter bei Screening < 6 Jahren, Krankheitsdauer < 25 Monate zeigte sich jeweils in der Domäne 4 – Fortbewegung an Tag 456 ein klinisch relevanter Vorteil für Nusinersen (Tabelle 4-316). Für die geografische Region Nordamerika war der Unterschied an Tag 169 signifikant zugunsten von Nusinersen.

4.3.1.3.2.6.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Tabelle 4-317: CHERISH: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline ACEND bei Typ 2 SMA“

Subgruppen: CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung des ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 169: Alter bei Screening Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	61
	LS MW (SE)	-4,11 (2,353)	-0,56 (1,602)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,55 [-2,064; 9,154] p = 0,2200	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,25 [-0,196; 0,689] p = 0,2752	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	12
	LS MW (SE)	10,93 (13,922)	-7,07 (6,712)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-18,00 [-48,862; 12,865] p = 0,2773	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-2,322; 0,340] p = 0,1445	
Zu Tag 169: Alter bei Screening Domäne 4 – Fortbewegung			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	29	61
	LS MW (SE)	-1,98 (2,102)	2,00 (1,429)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,97 [-1,041; 8,987] p = 0,1253	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	0,40 [-0,047; 0,842] p = 0,0799	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	12
	LS MW (SE)	10,29 (4,614)	-0,91 (2,282)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-11,20 [-21,343; -1,051] p = 0,0534	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	-1,47 [-2,881; -0,068] p = 0,0399	
Zu Tag 456: Alter bei Screening Domäne 4 – Fortbewegung			
< 6 Jahre	n	29	62
	# Patienten mit Bewertung	23	51
	LS MW (SE)	-6,04 (2,280)	4,26 (1,551)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	10,30 [4,861; 15,741] p = 0,0007	
	Hedges’ g [95 %-KI] p-Wert	**0,82 [0,361; 1,276]** p = 0,0005	
≥ 6 Jahre	n	3	12
	# Patienten mit Bewertung	3	7
	LS MW (SE)	-3,23 (6,412)	-10,30 (3,172)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-7,07 [-21,167; 7,032] p = 0,3567	

Subgruppen: CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung des ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,76 [-2,061; 0,547] p = 0,2552	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	19
	LS MW (SE)	-7,37 (4,789)	0,28 (3,604)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,65 [-0,790; 16,098] p = 0,0899	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,21 [-0,506; 0,929] p = 0,5638	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	27
	LS MW (SE)	-5,10 (3,829)	-1,25 (2,624)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,85 [-5,391; 13,083] p = 0,4198	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,53 [-0,146; 1,199] p = 0,1252	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	8,87 (6,978)	-3,78 (3,509)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-12,65 [-28,064; 2,768] p = 0,1183	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,85 [-1,712; 0,006] p = 0,0516	
Zu Tag 169: Krankheitsdauer Domäne 6 – Gefühle			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	12	19
	LS MW (SE)	-5,28 (5,320)	2,57 (3,928)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,85 [-1,266; 16,976] p = 0,1053	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,63 [-0,101; 1,368] p = 0,0912	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	13	26
	LS MW (SE)	1,81 (3,819)	-3,03 (2,645)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,83 [-13,961; 4,292] p = 0,3083	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,33 [-0,997; 0,335] p = 0,3302	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	7	27
	LS MW (SE)	6,29 (5,478)	-3,90 (2,621)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-10,19 [-22,481; 2,103] p = 0,1147	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-1,776; -0,051] p = 0,0379	

Subgruppen: CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung des ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 456: Krankheitsdauer Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	16
	LS MW (SE)	-4,68 (6,045)	10,56 (4,452)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	15,24 [4,742; 25,737] p = 0,0118	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,97 [0,212; 1,731]** p = 0,0122	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	9	23
	LS MW (SE)	3,41 (5,086)	2,80 (3,507)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,61 [-12,814; 11,591] p = 0,7565	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,15 [-0,516; 0,809] p = 0,6637	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	6	19
	LS MW (SE)	5,78 (3,995)	3,33 (2,032)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,45 [-11,236; 6,342] p = 0,5838	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-1,086; 0,581] p = 0,5528	
Zu Tag 456: Krankheitsdauer Domäne 3 – Bewegung			
< 25 Monate	n	12	20
	# Patienten mit Bewertung	11	16
	LS MW (SE)	-25,64 (8,542)	4,97 (6,129)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	30,61 [15,725; 45,494] p = 0,0006	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**1,19 [0,413; 1,975]** p = 0,0027	
≥ 25 Monate bis < 44 Monate	n	13	27
	# Patienten mit Bewertung	9	23
	LS MW (SE)	0,85 (4,822)	1,45 (3,335)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,61 [-10,928; 12,148] p = 0,7462	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,02 [-0,646; 0,677] p = 0,9639	
≥ 44 Monate	n	7	27
	# Patienten mit Bewertung	6	19
	LS MW (SE)	-5,77 (5,367)	2,05 (2,730)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	7,82 [-3,989; 19,632] p = 0,2291	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,43 [-0,411; 1,265] p = 0,3179	

Subgruppen: CHERISH (Typ 2 SMA): Veränderung des ACEND			
		BSC	**Nusinersen**
Zu Tag 169: Geografische Region Domäne 4 – Fortbewegung			
Nordamerika	n	17	43
	# Patienten mit Bewertung	17	42
	LS MW (SE)	-3,01 (2,497)	3,11 (1,564)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	**6,12 [0,328; 11,918] p = 0,0440**	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,031; 1,176] p = 0,0389	
Europa	n	10	24
	# Patienten mit Bewertung	10	24
	LS MW (SE)	1,73 (3,989)	0,11 (2,522)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,62 [-11,055; 7,823] p = 0,7396	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,11 [-0,630; 0,847] p = 0,7730	
Asien-Pazifik-Raum	n	5	7
	# Patienten mit Bewertung	5	7
	LS MW (SE)	4,27 (4,862)	-5,34 (4,022)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	-9,61 [-22,726; 3,507] p = 0,1889	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,93 [-2,165; 0,304] p = 0,1396	
Zu Tag 456: Geschlecht Domäne 2 – Sitzen/Spielen			
Weiblich	n	18	39
	# Patienten mit Bewertung	16	28
	LS MW (SE)	-3,65 (2,719)	-1,56 (1,824)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,09 [-4,421; 8,600] p = 0,5537	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,09 [-0,467; 0,651] p = 0,7468	
Männlich	n	14	35
	# Patienten mit Bewertung	10	30
	LS MW (SE)	-14,55 (3,846)	0,22 (2,428)
	LS MD [95 %-KI] p-Wert	14,77 [5,846; 23,702] p = 0,0056	
	Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	**0,94 [0,287; 1,586]** p = 0,0047	

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, KI = Konfidenzintervall, LS MD = least squares Mittelwertdifferenz, LS MW (SE) = least squares Mittelwert (Standard Error), n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Es zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei „Veränderung zu Baseline ACEND“ bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening (Domäne 4: Fortbewegung), Krankheitsdauer (Domäne 1 : Essen/Körperpflege/Ankleiden, Tag 456; Domäne 2 : Sitzen/Spielen, Tag 169; Domäne 3 – Bewegung, Tag 456 und Domäne 6 : Gefühle, Tag 169), geografische Region (Domäne 4 : Fortbewegung, Tag 169) und Geschlecht (Domäne 2: Sitzen/Spielen, Tag 456) (Tabelle 4-303).
Jeweils an Tag 456 zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied bei den Subgruppenmerkmalen Alter bei Screening < 6 Jahre (Domäne 4: Fortbewegung), Krankheitsdauer < 25 Monate (Domäne 1: Essen/Körperpflege/Ankleiden und Domäne 3: Bewegung) und beim männlichen Geschlecht in der Domäne 2: Sitzen/Spielen, zugunsten von Nusinersen.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Hospitalisierungen“

4.3.1.3.2.7.1 CHERISH – ITT

Es lag keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ vor (Tabelle 4-303). Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.7.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Es lag keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ bei Typ 2 SMA-Patienten vor (Tabelle 4-303). Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“

4.3.1.3.2.8.1 CHERISH – ITT

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorischen Ereignisse“ (Tabelle 4-303). Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.8.2 CHERISH – Typ 2 SMA

Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorischen Ereignisse“ (Tabelle 4-303). Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“

4.3.1.3.2.9.1 UEs

Für den Endpunkt „UEs“ zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-303), die Darstellung der Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Ereignissen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.9.2 Typ 2 SMA – UEs

Für den Endpunkt „Typ 2 SMA – UEs“ zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-303), die Darstellung der Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Ereignissen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

4.3.1.3.2.10.1 CHERISH – ITT und Typ 2 SMA

Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“

4.3.1.3.2.11.1 SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-303), die Darstellung der Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Ereignissen erfolgt in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.11.2 Typ 2 SMA – SUEs

Für den Endpunkt Typ 2 SMA – SUEs zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-303), die Darstellung der Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Ereignissen erfolgt in Anhang 4-G.

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).

Tabelle 4-318: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen[a]		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CS4 CHERISH	ja [20]	ja [88-90]	ja [83]
232SM202 EMBRACE	ja [96; 97]	ja [91-93]	nein

Die zum Studienpool gehörende ENDEAR-Studie wird in Modul 4 A.1 beschrieben. Das vorliegende Modul 4 A.2 beinhaltet nur die Studie CHERISH und EMBRACE.

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*

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-319: 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 4-320: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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

Tabelle 4-321: 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 4-322: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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

Tabelle 4-323: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

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).

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCT durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und***

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-324: 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 4-325: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene 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 4-326: 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 4-327: 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.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Register)

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Register)

Tabelle 4-328: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SMArtCARE	nein	ja[1]	laufend	nicht zutreffend[2]	Alle zugelassenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen
ISMAR	nein	ja[1]	laufend	nicht zutreffend[2]	
CuidAME	nein	ja[1]	laufend	nicht zutreffend[2]	

[1] Biogen stellt die finanzielle Unterstützung für die Registerstudie. Die Daten werden unabhängig ausgewertet.
[2] Datenextraktionsstudie, Daten für alle verfügbaren Patienten wurden extrahiert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 16.09.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-49 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-329: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Register)

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

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

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

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

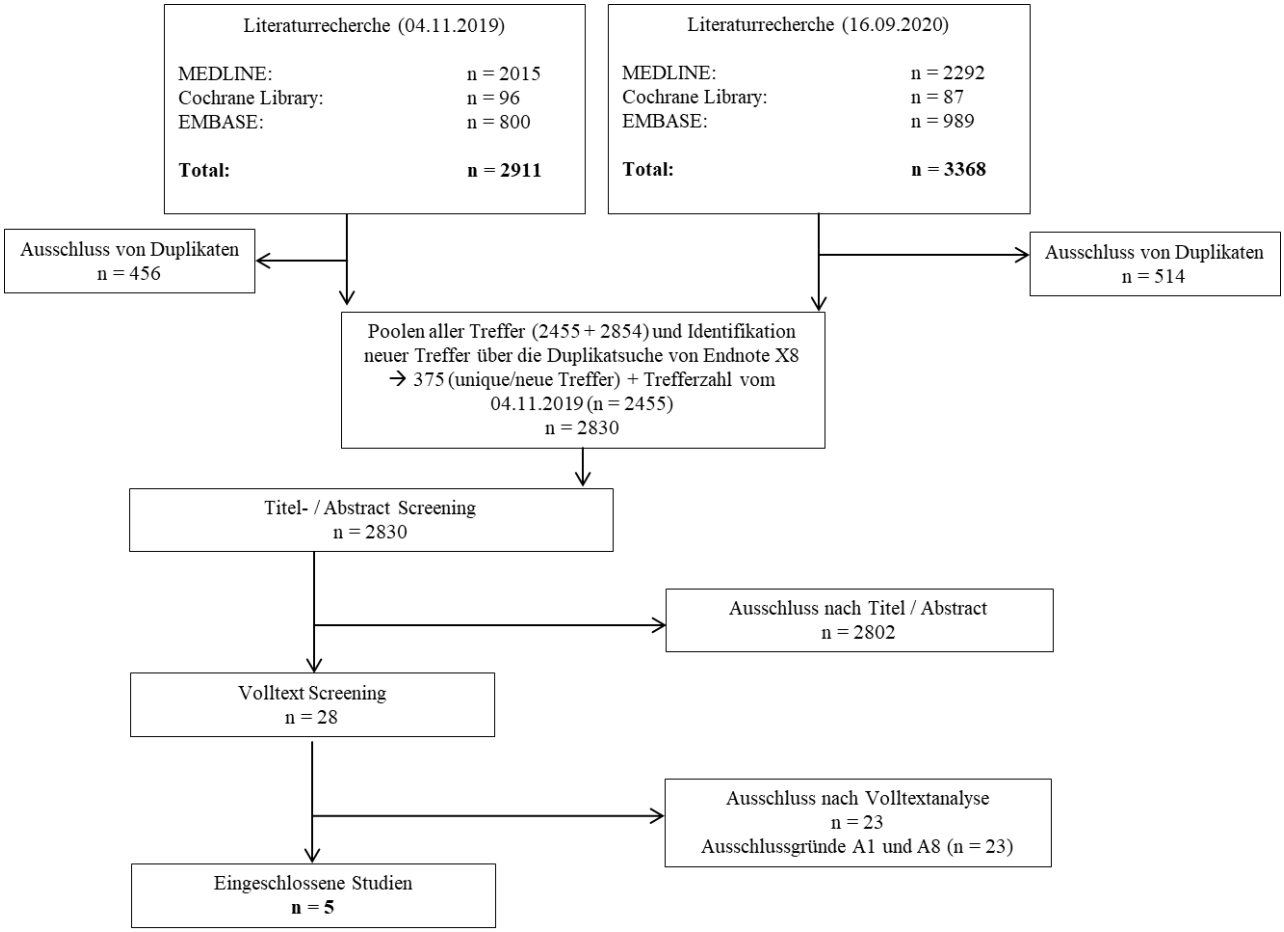


Abbildung 4-145: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Die erste Suche vom 04.11.2019 ergab insgesamt 2911 Treffer. Diese Suche wurde am 16.09.2020 wiederholt und resultierte in 3368 Treffern. Es wurden aus jeder Suche separat die Duplikate entfernt. Anschließend wurden die verbliebenen Treffer (2455 und 2854) gepoolt und über die Duplikatsuche des Literaturverwaltungsprogamms EndNote X8 375 neue Treffer identifiziert. Zusammen mit den Treffern vom 04.11.2020 ergab sich eine Anzahl von 2830 Publikationen, die nach Titel und Abstract bewertet wurden. Von diesen konnten 2802 als nicht relevant ausgeschlossen werden. Es wurden 28 Publikationen im Volltext begutachtet. Letztlich schieden 23 Publikationen aus, da zu der entsprechenden Patientenpopulation keine Daten vorlagen. Als relevant identifiziert wurden 2 Register, die in den 5 eingeschlossenen Publikationen beschrieben werden (SMArtCARE [25; 47; 99] und ISMAR [28; 100].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern (Register)

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 4-49) 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 4-330: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
SMArtCARE	ICTRP: Drks00012699 [101]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-51 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 26.09.2020.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Register)

Tabelle 4-331: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

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)
SMArtCARE	Tragende Gründe zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie [102] Tragende Gründe zum Beschluss (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Nusinersen [103]	ja	ja [25; 47; 99]	ja [101]
ISMAR	nein	ja	ja [28; 100]	nein
CuidAME	nein	ja	nein	nein
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die auf der G-BA Webseite identifizierten Quellen erwähnen das SMArtCARE Register, beinhalten jedoch keine auswertbaren Daten des Registers und können zur Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Zu den Registern ISMAR und CuidAME findet sich kein Eintrag auf der G-BA Internetseite.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 26.09.2020.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-332: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

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])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Registerstudien						
SMArtCARE	nein	ja[1]	nein	ja[2] [34]	ja [101]	ja [25; 47; 99]
ISMAR	nein	ja[1]	nein	ja [28]	nein	ja [28; 100]
CuidAME	nein	ja[1]	nein	ja[2] [36]	nein	nein

[1] Biogen stellt die finanzielle Unterstützung für die Registerstudie. Die Daten werden unabhängig ausgewertet.

[2] Die Register beinhalten keinen Studienbericht, es wird das Registerprotokoll vorgelegt.

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 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Register)

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 (Register)

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 4-333: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Register)

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**
SMArtCARE	Beobachtendes, prospektives Langzeitregister von Patienten mit 5q SMA	Patienten jeglichen Alters	Grundsätzlich alle zugelassenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen Relevant in Nutzendossier sind: **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 246 (Typ 4 lediglich 6) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 31 Gesamte adulte SMA-Population	nicht zutreffend[1]	Deutschland, Österreich, Schweiz (deutschsprachiger Raum)	Evaluation aller Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen. Es folgt innerhalb des Registers keine Definition eines primären Endpunktes oder patientenrelevanter sekundärer Endpunkte. Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden jedoch erhoben: • Todesfällen • Zeit bis zum Tod • Dauerhafte Beatmung • HFMSE • Motorische Meilensteine gemäß WHO • RULM • 6MWT • Notwendigkeit eines Rollstuhls • Sicherheit • Hospitalisierungen • Chirurgische Eingriffe • Auftreten von Skoliosen • Schwerwiegende respiratorische Ereignisse • UEs

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**
			(Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 157 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 26 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 0 **Unbehandelt aufgrund von Skoliose** Gesamte Population: 0			• Therapieabbrüchen aufgrund von UEs SUEs
ISMAR	Beobachtendes, prospektives Langzeitregister von Patienten mit 5q SMA	Patienten jeglichen Alters	**Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im	nicht zutreffend[1]	Italien	Evaluation aller Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen. Es folgt innerhalb des Registers keine Definition eines primären Endpunktes oder

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**
			Register: 105 (Typ 4 lediglich 1) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 78 Gesamte adulte SMA-Population (Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 54 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 38 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 11 (Typ 4 lediglich 1) **Unbehandelt aufgrund von Skoliose**			patientenrelevanter sekundärer Endpunkte. Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden jedoch erhoben: • Todesfällen • Zeit bis zum Tod • Dauerhafte Beatmung • HFMSE • Motorische Meilensteine gemäß WHO • RULM • 6MWT • Notwendigkeit eines Rollstuhls • Sicherheit • Hospitalisierungen • Chirurgische Eingriffe • Auftreten von Skoliosen • Schwerwiegende respiratorische Ereignisse • UEs • Therapieabbrüchen aufgrund von UEs SUEs

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**
			Gesamte Population: 36			
CuidAME	Beobachtendes, prospektives Langzeitregister von Patienten mit 5q SMA	Patienten jeglichen Alters	Grundsätzlich alle zugelassenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen Relevant in Nutzendossier sind: **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 31 (kein Typ 4) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 14 Gesamte adulte SMA-Population	nicht zutreffend[1]	Spanien	Evaluation aller Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen. Es folgt innerhalb des Registers keine Definition eines primären Endpunktes oder patientenrelevanter sekundärer Endpunkte. Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden jedoch erhoben: • Todesfällen • Zeit bis zum Tod • Dauerhafte Beatmung • HFMSE • Motorische Meilensteine gemäß WHO • RULM • 6MWT • Notwendigkeit eines Rollstuhls • Sicherheit • Hospitalisierungen • Chirurgische Eingriffe • Auftreten von Skoliosen • Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

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**
			(Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 24 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 11 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 26 (Typ 4 lediglich 2) **Unbehandelt aufgrund von Skoliose** Gesamte Population: 4			• UEs • Therapieabbrüchen aufgrund von UEs SUEs
[1] Datenextraktionsstudie, Daten für alle verfügbaren Patienten wurden extrahiert						

Tabelle 4-334: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Register)

Studie	Nusinersen	Natürlicher Verlauf/BSC/DMT-unbehandelt	Behandlungscharakteristika
SMArtCARE	Nusinersen 12 mg	BSC gemäß Länderstandards[1]	Die Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen variiert je nach Patient, siehe Angaben Tabellen „Charakterisierung der Patientenpopulation“
ISMAR	Nusinersen 12 mg	BSC gemäß Länderstandards	Die Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen variiert je nach Patient, siehe Angaben Tabellen „Charakterisierung der Patientenpopulation“
CuidAME	Nusinersen 12 mg	BSC gemäß Länderstandards	Die Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen variiert je nach Patient, siehe Angaben Tabellen „Charakterisierung der Patientenpopulation“
[1] Keine Daten zu Patienten ohne DMT-Behandlung			

Nusinersen-Gabe

Alle Patienten erhielten 12 mg (5 ml) Nusinersen gemäß Fachinformation [1].

BSC/DMT-unbehandelt

Die Patienten wurden zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität bestmöglich und patientenindividuell optimiert behandelt (entspricht BSC).

Nachfolgend werden die Patientencharakteristika der gesamten zur Verfügung stehenden Patienten aus den drei europäischen Registern aufgeführt (Tabelle 4-335).

4.3.2.3.2.1.1 Typ 3 SMA-Patientenpopulation in der präspezifizierten Analyse

Tabelle 4-335: Charakterisierung der Typ 3, 4 und adulte Patientenpopulationen in allen Registern (Nusinersen-behandelt) – weitere Untersuchungen

Nusinersen-behandelt	**Total**	**Typ 3 SMA**	**Typ 4 SMA**
N	382	375	7
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	166 (43,46)	164 (43,73)	2 (28,57)
Männlich	216 (56,54)	211 (56,27)	5 (71,43)
Register, n (%)			
Deutschland	246 (64,40)	240 (64,00)	6 (85,71)
Italien	105 (27,49)	104 (27,73)	1 (14,29)
Spanien	31 (8,12)	31 (8,27)	0 (0,00)
Anzahl der *SMN2*-Kopien, n (%)			
1 Kopie	2 (0,52)	2 (0,53)	0 (0,00)
2 Kopien	30 (7,85)	30 (8,00)	0 (0,00)
3 Kopien	126 (32,98)	125 (33,33)	1 (14,29)
4 Kopien	151 (39,53)	146 (38,93)	5 (71,43)
> 4 Kopien	9 (2,36)	9 (2,40)	0 (0,00)
Unbekannt	64 (16,75)	63 (16,80)	1 (14,29)
Gehfähigkeit, n (%)			
Nicht voll gehfähig	160 (41,88)	159 (42,40)	1 (14,29)
Voll gehfähig	222 (58,12)	216 (57,60)	6 (85,71)
Alter zu V0 [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	313,27 (205,62)/288 (12-888,56)	307,63 (202,33)/276 (12-852)	615,51 (156,27)/600 (444-888,56)
Adulte Patienten bei V0, n (%	235 (61,52)	228 (60,80)	7 (100,00)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	NA	NA	NA
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	68,03 (76,08)/34,29 (4-564) N=375	61,80 (59,97)/32,61 (4-278,20) N=368	395,19 (116,57/390,31 (240-564)
Alter bei Symptombeginn, n (%)			
< 3 Jahre	192 (50,93)	192 (51,89)	0 (0,00)
≥ 3 Jahre	185 (49,07)	178 (48,11)	7 (100,00)
Erkrankungsdauer [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	246,64 (184,44/211,96 (0,5-804) N=375	247,17 (185,14)/207,98 (0,5-804) N=368	220,32 (149,02)/216 (36-498,25)
Alter bei der 1, Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min, Max)	313,27 (205,62)/288 (12-888,56)	307,63 (202,33)/276 (12-852)	615,51 (156,27)/600 (444-888,56)
Alter bei der letzten Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	331,37 (204,82)/299,47 (24-889,64)	325,82 (201,65)/288 (24-864)	627,66 (157,48)/612 (444-889,64)
Anzahl der Dosen, MW (SD) /Median (Min - Max)	7,20 (2,70)/8 (1-12)	7,23 (2,70)/8 (1-12)	6,00 (2,31)/7 (2-9)

Nusinersen-behandelt	**Total**	**Typ 3 SMA**	**Typ 4 SMA**
N	382	375	7
Alter beim letzten Follow-up [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	331,38 (204,55)/300 (30,44-895,79)	325,85 (201,33)/288 (30,44-864)	628,54 (159,20)/612 (444-895,79)
HFMSE Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	35,39 (19,73)/40 (0-66) N=284	35,16 (19,70)/39 (0-66) N=281	56,67 (9,29)/61 (46-63) N=3
RULM Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	28,78 (8,78)/32 (0-37) N=256	28,68 (8,78)/32 (0-37) N=253	37 (0,00)/37 (37-37) N=3
6MWT (in Meter), MW (SD) /Median (Min - Max)	292,42 (186,42)/334,5 (25-697) N=118	287,66 (185,87)/3112 (25-697) N=115	475 (111,22)/512 (350-563) N=3
Patienten mit Rollstuhl			
Ja	206/370 (55,68)	204/363 (56,20)	2 (28,57)
Nein	164/370 (44,32)	159/363 (43,80)	5 (71,43)
Art der Beatmung, n (%)			
Nicht-invasiv	24 (6,28)	24 (6,40)	0 (0,00)
Invasiv	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hospitalisierung (ohne Nusinersen-Verabreichung)[1, 2]			
n (%)	6/351 (1,71)	5/344 (1,45)	1 (14,29)
Ereignisse	7	6	1
Patientenjahre	4212	4128	12
Hospitalisierungsdauer (ohne Nusinersen-Verabreichung) (Tage), MW (SD) /Median (Min - Max)	9,50 (6,36)/9,50 (5,14) N=2	9,50 (6,36)/9,50 (5,14) N=2	-
Skoliose			
Ja	92/381 (24,15)	92/374 (24,60)	0 (0,00)
Nein	289/381 (75,85)	282/374 (75,40)	7 (100,00)
Operationen (aufgrund von Skoliose)[1, 3]			
n (%)	7/105 (6,67)	6/104 (5,77)	1/1 (100,00)
Ereignisse	8	7	1
Patientenjahre	1260	1248	12
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse[1, 2]			
n (%)	2/351 (0,57)	2/344 (0,58)	0 (0,00)
Ereignisse	2	2	0
Patientenjahre	4212	4128	-

[1] In den 12 Monaten vor Baseline (V0) basierend auf medizinischen Unterlagen.

[2] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien.

[3] Nicht verfügbar für die Daten aus Italien.

Die nicht behandelbaren Patienten der Register waren im Mittel ca. 26 Jahre alt (313,27 Monate, SD: 205,62) (Tabelle 4-336).

Für Patienten, die aufgrund einer Skoliose nicht in die Analyse eingeschlossen wurden, werden deskriptive Daten vorgelegt (Tabelle 4-336). Patienten, die für eine intrathekale Behandlung nicht in Frage kommen – auch als „unbehandelte Patienten nach Zulassung" bezeichnet – werden von der Analyse der Gruppe der unbehandelten Patienten ausgeschlossen, da ihr natürlicher Verlauf funktionelle Bewertungen nicht direkt vergleichbar macht [1]. Es wird erwartet, dass diese Patienten aufgrund von Voraussetzungen wie Skoliose- oder Skolioseoperationen nicht behandelt werden können, da die Behandlung nicht oder nicht mehr möglich ist.

Tabelle 4-336: Charakterisierung der Typ 3 SMA Patientenpopulationen (nicht behandelbar aufgrund von Skoliose) – weitere Untersuchungen

Nicht behandelbar aufgrund von Skoliose	**Typ 3 SMA**
N	40
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	22 (55,00)
Männlich	18 (45,00)
Register, n (%)	
Deutschland	0 (0,00)
Italien	36 (90,00)
Spanien	4 (10,00)
Anzahl der *SMN2*-Kopien, n (%)	
1 Kopie	0 (0,00)
2 Kopien	1 (2,50)
3 Kopien	10 (25,00)
4 Kopien	3 (7,50)
> 4 Kopien	0 (0,00)
Unbekannt	26 (65,00)
Gehfähigkeit, n (%)	
Nicht voll gehfähig	31 (77,50)
Voll gehfähig	9 (22,50)
Alter zu V0 [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	429,63 (207,16)/404,15 (64,60-788,48) N=39
Adulte Patienten zu V0, n (%)	35 (87,50)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	NA
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	35,86 (35,24)/22,42 (10,00-154,18) N=36
Erkrankungsdauer [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	413,47 (200,82)/403,17 (48,13-723,91) N=35
Alter beim letzten Follow-up [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	432,16 (207,03)/407,24 (64,60-788,48) N=39

Nicht behandelbar aufgrund von Skoliose	**Typ 3 SMA**
N	40
HFMSE Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	12,73 (16,36)/4,50 (0-53) N=34
RULM Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	15,93 (11,45)/15 (0-37) N=32
6MWT (in Meter), MW (SD) /Median (Min - Max)	30,67 (6,81)/33 (23-36) N=3
Patienten mit Rollstuhl[1]	
Ja	31/37 (83,78)
Nein	6/37 (16,22)
Art der Beatmung, n (%)	
Nicht-invasiv	9 (20,00)
Invasiv	1 (2,50)
Hospitalisierung (ohne Nusinersen-Verabreichung)[1, 2]	
n (%)	0
Ereignisse	0
Patientenjahre	432
Hospitalisierungsdauer (ohne Nusinersen-Verabreichung) (Tage), MW (SD) /Median (Min - Max)	-
Skoliose	
Ja	40 (100,00)
Nein	0 (0,00)
Operationen (aufgrund von Skoliose)[1, 3]	
n (%)	0
Ereignisse	0
Patientenjahre	432
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse[1]	
n (%)	0
Ereignisse	0
Patientenjahre	432

[1] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien und Italien.
[2] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien.
[3] Nicht verfügbar für die Daten aus Deutschland und Italien.

Die nicht behandelbaren Patienten der Register waren im Mittel ca. 36 Jahre alt (429,63 Monate, SD: 207,16) (Tabelle 4-336).

Tabelle 4-337: Charakterisierung der Typ 3, 4 und adulte Patientenpopulationen in allen Registern (BSC-Behandlung) – weitere Untersuchungen

BSC-Behandlung	**Total**	**Typ 3 SMA**	**Typ 4 SMA**
N	37	34	3
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	21 (56,76)	19 (55,88)	2 (66,67)
Männlich	16 (43,24)	15 (44,12)	1 (33,33)
Register, n (%)			
Deutschland	-	-	-
Italien	11 (29,73)	10 (29,41)	1 (33,33)
Spanien	26 (70,27)	24 (70,59)	2 (66,67)
Anzahl der *SMN2*-Kopien, n (%)			
1 Kopie	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
2 Kopien	4 (10,81)	4 (11,76)	0 (0,00)
3 Kopien	15 (40,54)	15 (44,12)	0 (0,00)
4 Kopien	13 (35,14)	11 (32,35)	2 (66,67)
> 4 Kopien	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Unbekannt	5 (13,51)	4 (11,76)	1 (33,33)
Gehfähigkeit, n (%)			
Nicht voll gehfähig	9 (24,32)	9 (24,47)	0 (0,00)
Voll gehfähig	28 (75,68)	25 (73,53)	3 (100,00)
Alter zu V0 [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	306,22 (231,11)/193,31 (48,00-827,80)	277,93 (215,86)/192,00 (48,00-827,80)	626,83 (157,55)/552,00 (520,63-807,85)
Adulte Patienten bei V0, n (%)	17 (45,95)	14 (41,18)	3 (100,00)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	NA	NA	NA
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	92,25 (109,85)/45,21 (12,00-420,00) N=36	64,28 (58,69)/36,00 (12,00-192,00) N=33	399,87 (34,87)/420,00 (359,60-420,00)
Erkrankungsdauer [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	217,11 (200,70)/142,45 (19,04-766,35) N=36	216,21 (204,29)/152,91 (19,04-766,35) N=33	226,96 (192,28)/132,00 (100,63-448,24)
Alter bei der 1, Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min, Max)	-	-	-
Alter bei der letzten Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	-	-	-
Anzahl der Dosen, MW (SD) /Median (Min - Max)	-	-	-
Alter beim letzten Follow-up [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	314,90 (235,60)/216,00 (48,00-844,90)	286,39 (220,38)/192,00 (48,00-844,90)	638,06 (165,26)/552,00 (533,58-828,59)
HFMSE Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	52,62 (12,60)/56 (24-66)	52,42 (13,01)/58 (24-66)	52,33 (10,02)/55 (44-64)

BSC-Behandlung	**Total**	**Typ 3 SMA**	**Typ 4 SMA**
N	37	34	3
	N=29	N=26	
RULM Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	33,98 (4,85)/37 (22,37) N=28	33,66 (5,04)/37 (22,37) N=25	36,67 (0,58)/37 (36,37)
6MWT (in Meter), MW (SD) /Median (Min - Max)	444,83 (143,56)/462,50 (280-625) N=6	474,80 (137,94)/535 (280-625) N=5	295,00 N=1
Patienten mit Rollstuhl[2]			
Ja	6/18 (33,33)	6/16 (37,50)	2/2 (100,00)
Nein	12/18 (66,67)	10/16 (62,50)	0/2 (0,00)
Art der Beatmung, n (%)			
Nicht-invasiv	2 (5,40)	2 (5,88)	0 (0,00)
Invasiv	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Hospitalisierung (ohne Nusinersen-Verabreichung) [3, 5]			
n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ereignisse	0	0	0
Patientenjahre	132	120	12
Hospitalisierungsdauer (ohne Nusinersen-Verabreichung) (Tage), MW (SD) /Median (Min - Max)	-	-	-
Skoliose			
Ja	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Nein	37 (100,00)	34 (100,00)	3 (100,00)
Operationen (aufgrund von Skoliose) [4, 5]			
n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ereignisse	0	0	0
Patientenjahre	132	120	12
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse[5]			
n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ereignisse	0	0	0
Patientenjahre	132	120	12

[1] Nicht wirksam
[2] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien und Italien.
[3] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien.
[4] Nicht verfügbar für die Daten aus Deutschland und Italien.
[5] In den 12 Monaten vor Baseline (V0) basierend auf medizinischen Unterlagen.

Die BSC-behandelten Patienten der Register waren im Mittel ca. 25 Jahre alt (306,22 Monate, SD: 231,11) (Tabelle 4-337).

Die Charakteristika für Patienten mit Prä- und Post-Daten werden in den folgenden Tabellen dargelegt.

4.3.2.3.2.1.2 Typ 3 SMA-Patientenpopulation (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-338: Charakterisierung der Typ 3 Patientenpopulationen (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Studienpopulationen in der Sensitivitätsanalyse	**Typ 3 SMA**
N	123
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	56 (45,53)
Männlich	67 (54,47)
Register, n (%)	
Deutschland	31 (25,20)
Italien	78 (63,41)
Spanien	14 (11,38)
Anzahl der *SMN2*-Kopien, n (%)	
1 Kopie	1 (0,81)
2 Kopien	12 (9,76)
3 Kopien	44 (35,77)
4 Kopien	44 (35,77)
> 4 Kopien	2 (1,63)
Unbekannt	20 (16,26)
Gehfähigkeit, n (%)	
Nicht voll gehfähig	51 (41,46)
Voll gehfähig	72 (58,54)
Alter zu V0 [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	317,05 (196,31)/273,17 (39,91-852)
Adulte Patienten bei V0, n (%)	74 (60,16)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	NA
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	61,33 (59,67)/35,57 (5,95-278,20) N=120
Alter bei Symptombeginn, n (%)	
< 3 Jahre	61/120 (50,83)
≥ 3 Jahre	59/120 (49,17)
Erkrankungsdauer [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	256,30 (180,35)/216,98 (27,12-804) N=120
Alter bei der 1. Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min, Max)	317,05 (196,31)/273,17 (39,91-852)
Alter bei der letzten Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	333,12 (195,25)/296,22 (50,86-864)
Anzahl der Dosen, MW (SD) /Median (Min - Max)	6,76 (2,60)/7 (1-11)
Alter beim letzten Follow-up [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	333,49 (195,04)/291,52 (50,93-864)
HFMSE Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	34,94 (20,64)/37 (0-64)

Studienpopulationen in der Sensitivitätsanalyse	**Typ 3 SMA**
N	123
	N=79
RULM Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	28,44 (9,15)/31,5 (1-37) N=72
6MWT (in Meter), MW (SD) /Median (Min - Max)	336,23 (161,54)/379 (25-591) N=31
Patienten mit Rollstuhl	
Ja	65/116 (56,03)
Nein	51/116 (43,97)
Art der Beatmung, n (%)	
Nicht-invasiv	9 (7,32)
Invasiv	0 (0,00)
Hospitalisierung (ohne Nusinersen-Verabreichung)[1,2]	
n (%)	3/109 (2,75)
Ereignisse	4
Patientenjahre	1308
Hospitalisierungsdauer (ohne Nusinersen-Verabreichung) (Tage), MW (SD) /Median (Min - Max)	9,50 (6,36)/9,50 (5-14) N=2
Skoliose	
Ja	56 (45,53)
Nein	67 (54,47)
Operationen (aufgrund von Skoliose)[2, 3]	
n (%)	2/78 (2,56)
events	3
subject months	936
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse[2]	
n (%)	1/109 (0,92)
Ereignisse	1
Patientenjahre	1308

[1] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien.
[2] In den 12 Monaten vor Baseline (V0) basierend auf medizinischen Unterlagen.
[3] Nicht verfügbar für die Daten aus Italien.

Die Patienten, die in die Analyse eingehen konnten, wurden im Mittel ca. 26 Jahre alt (317,05 Monate, SD: 196,31) (Tabelle 4-338).

4.3.2.3.2.1.3 Adulte SMA aus Indikationsregister (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-339: Charakterisierung der adulte SMA Patientenpopulationen (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

Erwachsene in der Sensitivitätsanalyse	**Adulte Population**
N	75
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	29 (38,67)
Männlich	46 (61,33)
Register, n (%)	
Deutschland	26 (34,67)
Italien	38 (50,67)
Spanien	11 (14,67)
Anzahl der *SMN2*-Kopien, n (%)	
1 Kopie	0 (0,00)
2 Kopien	5 (6,67)
3 Kopien	23 (30,67)
4 Kopien	33 (44,00)
> 4 Kopien	1 (1,33)
Unbekannt	13 (17,33)
Gehfähigkeit, n (%)	
Nicht voll gehfähig	41 (54,67)
Voll gehfähig	34 (45,33)
Alter zu V0 [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	450,55 (153,60)/441,17 (216-888,56)
Adulte Patienten bei V0, n (%)	75 (100,00)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	NA
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	85,46 (73,17)/60,43 (6,00-390,31) N=74
Alter bei Symptombeginn, n (%)	
< 3 Jahre	25/74 (33,78)
≥ 3 Jahre	49/74 (66,22)
Erkrankungsdauer [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	363,39 (153,91)/351 (48-804) N=74
Alter bei der 1, Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min, Max)	450,55 (153,60)/441,17 (216-888,56)
Alter bei der letzten Dosis [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	465,68 (152,63)/459,94 (240,00-889,64)
Anzahl der Dosen, MW (SD) /Median (Min - Max)	6,33 (2,54)/6 (1-11)
Alter beim letzten Follow-up [Monate], MW (SD) /Median (Min - Max)	465,69 (153,08)/459,94 (240,00-889,64)
HFMSE Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	29,15 (21,51)/25 (0-64) N=47

Erwachsene in der Sensitivitätsanalyse	**Adulte Population**
N	75
RULM Score, MW (SD) /Median (Min - Max)	26,15 (10,25)/27 (1-37) N=45
6MWT (in Meter), MW (SD) /Median (Min - Max)	383,40 (154,36)/428 (0-591) N=16
Patienten mit Rollstuhl	
Ja	43/69 (62,32)
Nein	26/69 (37,68)
Art der Beatmung, n (%)	
Nicht-invasiv	7 (9,33)
Invasiv	0 (0,00)
Hospitalisierung (ohne Nusinersen-Verabreichung[1,2]	
n (%)	2/64 (3,12)
Ereignisse	3
Patientenjahre	768
Hospitalisierungsdauer (ohne Nusinersen-Verabreichung) (Tage), MW (SD) /Median (Min - Max)	9,50 (6,36)/9,50 (5,14) N=2
Skoliose	
Ja	29 (38,67)
Nein	46 (61,33)
Operationen (aufgrund von Skoliose)[2, 3]	
n (%)	3/64 (4,69)
Ereignisse	4
Patientenjahre	768
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse[2]	
n (%)	0
Ereignisse	0
Patientenjahre	768

[1] Nicht verfügbar für die Daten aus Spanien.
[2] In den 12 Monaten vor Baseline (V0) basierend auf medizinischen Unterlagen.
[3] Nicht verfügbar für die Daten aus Italien.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die ausgewerteten Populationen der Registerdaten umfasste Typ 3 SMA und adulte Patienten mit SMA. Nur insgesamt 7 Typ 4 SMA-Patienten nahmen an den Registern teil. Lediglich zu einem Patienten lagen vollständige Daten vor. Die Verabreichung von Nusinersen erfolgte gemäß Fachinformation und entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Da es sich bei den vorgelegten Daten um aktuelle Daten aus drei europäischen Registern handelt, spiegeln sie die reale derzeitige Versorgung der Patienten wider. Ein europäisches Konsenspapier empfiehlt zudem derzeit neben der Therapie mit Nusinersen keine andere Behandlung [10].

Beschreibung der verwendeten SMA-Register

SMArtCARE

Das Hauptziel des SMArtCARE-Registers (Deutsches Register Klinischer Studien-ID: DRKS00012699) ist die Evaluation aller 5q-SMA-Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen im deutschsprachigen Raum [25; 26]. Es handelt sich demnach um ein indikationsspezifisches klinisches Register. Patienten müssen eine genetisch bestätigte 5q-SMA aufweisen, um in das nicht randomisierte Register aufgenommen zu werden. Die prospektiv erhobenen Bewertungen umfassen vor allem die standardisierte und validierte Dokumentation der motorischen Funktion bei 5q-SMA-Patienten.

SMArtCARE − Datenerfassung

Die Datenerfassung basiert auf einem internationalen Konsens für SMA-Register (TREAT-NMD *Neuromuscular Network*, iSMAC) und findet im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche der Patienten in Abhängigkeit von ihrem aktuellen Behandlungsschema statt. Dadurch ergeben sich auch der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Follow-up-Untersuchungen. Die standardisierten Ergebnisse werden bei Routinebesuchen regelmäßig in Abständen von 4 oder 6 Monaten erhoben, je nach aktuellem Dosierungsschema und Therapieintervallen oder Kontrollbesuchen. Das Zeitintervall von 4 Monaten basiert auf dem Behandlungsschema von Nusinersen in der Erhaltungsdosis. Sechs Monate basieren auf dem von den Leitlinien empfohlenen maximalen Zeitrahmen für Kontrollbesuche. Empfehlungen für das Follow-up der Patienten wurden festgelegt und Case Report Forms (CRFs) stehen für ein standardisiertes Follow-up zur Verfügung.
Für die Datenerfassung werden elektronische Daten mit Hilfe eines electronic data capture (EDC)-Systems verwendet. Dieses System ist ein webbasiertes Dateneingabesystem, das durch das Universitätsklinikum Freiburg verwaltet wird.

SMArtCARE − Datenqualität

Die Qualität der standardisierten Ergebnisbewertung innerhalb von SMArtCARE wird durch die Verwendung von standardisierten SMA-validierten Verfahren, der Schulung von Mitarbeitern bei der Anwendung der standardisierten Fragebögen sowie der Überprüfung der Dateneingabe sichergestellt (siehe Tabelle 4-33). Mit Hilfe einer SAS-Software werden die Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität überprüft. Der Data lock stellt sicher, dass nachträgliche Änderungen aufgezeichnet werden.

SMArtCARE − Schulungen zur Datenerhebung

Die Zentren werden vor Beginn der Dateneingabe und regelmäßig bis zu viermal im Jahr für die Dateneingabe geschult. Damit die Datenerhebung gleichförmig und vergleichbar erfolgt und eine valide Verlaufskontrolle mit vergleichbar erhobenen Werten über verschiedene Zentren gewährleistet ist, erfolgen zudem zweitägige zentrale Schulungsworkshops für Physiotherapeuten [25]. Geschulte Mitarbeiter werden innerhalb des sog. OPEN App Systems

gespeichert. Es kann demnach nachvollzogen werden, ob Eingaben von geschultem Personal vorgenommen wurden.

Das SMArtCARE-Register wurde vor der Zulassung von Nusinersen initiiert, konnte jedoch erst nach Aufbau der organisatorischen und technischen Voraussetzungen gleichzeitig mit Markteinführung von Nusinersen gestartet werden.

Erhobene Endpunkte innerhalb des SMArtCARE umfassen:

- Tod
- Notwendigkeit einer Beatmung
- Interventionen zur Unterstützung der Ernährung
- HINE-2
- CHOP INTEND
- HFMSE
- Meilenstein gemäß WHO
- RULM
- 6MWT
- Vorliegen von Skoliose
- UEs
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- SUEs

ISMAR

Die Entwicklung des Registers des internationalen Konsortiums für spinale Muskelatrophie (iSMAC), einer prospektiven Kohortenstudie mit dem Titel ISMAR (Registernummer: MER-SMA-18-00 ISMAC (FPG ID 1894, keine Webseite verfügbar), ist das Ergebnis einer kontinuierlichen Zusammenarbeit zwischen drei großen nationalen Netzwerken in den USA, Italien und Großbritannien an 16 Standorten [27; 29]. ISMAR sammelt harmonisiert prospektiv Daten von Patienten mit genetisch bestätigter 5q-SMA. Der Hauptzweck ist, mehr über die Krankheit und das Ansprechen auf Behandlungen zu erfahren. Es handelt sich demnach ebenfalls um ein Indikationsregister. Daten für das Register werden im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche − abhängig von ihrem aktuellen Behandlungsschema − erhoben.
Die drei Standorte arbeiten nach einem gemeinsamen elektronischen CRF (eCRF) mit einem gemeinsamen *data dictionary*.
Die in dieser Nutzenbewertung vorgelegten Daten stammen aus dem italienischen Registerteil. Die US-amerikanische Registererhebung wurden ausgeschlossen, weil die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht sichergestellt werden konnte. Die Daten aus dem britischen Registerteil konnten aufgrund der Datenverfügbarkeit ebenfalls nicht in die Registerstudie eingeschlossen werden.

Die Qualitätskontrolle der ISMAR-Daten wird von einem medizinischen Monitor sowie einem Clinical Research Assistent und einem Datenmanager durchgeführt und sichergestellt.

Es finden jährlich Interoperator-Variabilitätstests statt. Mindestens einmal im Jahr werden Physiotherapeuten geschult und monatliche Telekonferenzen mit den Physiotherapeuten aus den drei Netzwerken (Großbritannien, USA und Italien) abgehalten.

CuidAME

Ein drittes Register, CuidAME, welches für die Registerstudie eingeschlossen werden konnte, stammt aus Spanien. Dieses Register sammelt Daten aus sechs für die Versorgung von Patienten mit 5q-SMA relevanten Kliniken. Als Vorbild für das Register, dessen Aufbau und Organisation dient das SMArtCARE-Register. Die Orientierung an SMArtCARE stellt sicher, dass einrichtungsübergreifend vergleichbare Kriterien angewendet werden. Innerhalb von CuidAME werden alle SMA-Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung beobachtet. Es handelt sich demnach auch hier um ein Indikationsregister. Auch in diesem Register finden standardisierte und validierte Bewertungen zur Dokumentation der motorischen Funktion bei SMA-Patienten statt. Daten für das Register werden im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche − abhängig von ihrem aktuellen Behandlungsschema − erhoben. Hauptzweck des Registers ist die retrospektive und prospektive Überwachung aller SMA-Patienten zu einem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs von SMA und dem Einfluss medikamentöser Behandlung zu erlangen. Das CuidAME-Register ermöglicht die Aufnahme retrospektiver klinischer Daten in jenen Zentren, in denen derzeit Studien zum natürlichen Verlauf der 5q-SMA durchgeführt werden.

Das CuidAME-Register verwendet die TREAT-NMD-SMA-Plattform. Entwickelt von OPEN App TREAT-NMD ist es ein Netzwerk für den neuromuskulären Bereich.
Innerhalb von CuidAME wird eine OPEN App-Software namens Clinical Insight verwendet. Diese Software entspricht den höchsten internationalen Standards für Datenschutz und Qualitätsmanagement (General Data Protection Regulation, GDPR). OPEN App hat mehrere Register für seltene und chronische Krankheiten entwickelt und ist offizieller Anbieter von europäischen Referenznetzwerken (Clinical Patient Management System, ERN-CPMS). Die Daten können zwischen verschiedenen Projekten und Registern miteinander verbunden werden. Die Dateneingabe findet alle 6 bis 12 Monate statt, da unbehandelte und behandelte Patienten in unterschiedlichen Abständen zu den Visiten erscheinen.
Der koordinierende Datenmanager hat Zugriff auf Daten aus allen Zentren, um die Datenpflege und Überwachung der Daten durchzuführen. Die Implementierung und Aufrechterhaltung von Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsystemen erfolgt durch schriftliche Standard Operating Procedures (SOPs) und im Einklang mit Good Clinical Practice (GCP). Anhand des OPEN App-Systems werden die Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität geprüft. Vor Ort werden die Daten jährlich durch den Datenmanager überprüft.

Die koordinierenden Ärzte und Physiotherapeuten schulen vor Start der Datenerhebung an neuen Standorten die standardisierte Beurteilung der motorischen Funktion anhand der

validierten Messinstrumente. Weitere Unterstützung erfolgt bedarfsgerecht in der Regel nach Auftreten von relevanten Fragestellungen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Register)

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Nichtsdestotrotz sind die Daten und die Analysen anhand validierte Messinstrumente in den Indikationsregistern valide. Es zeigt sich demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial der gezeigten Effekte.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Register)

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

Tabelle 4-340: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (Register)

Register	***Morbidität*** **HFMSE**	***Morbidität*** **RULM**	***Morbidität*** **6MWT**
SMArtCARE	ja	ja	ja
ISMAR	ja	ja	ja
CuidAME	ja	ja	ja
	Sicherheit **UE**	***Sicherheit*** **SUE**	
SMArtCARE	ja	ja	
ISMAR	ja	ja	
CuidAME	ja	ja	

6MWT = 6-minute Walk Test, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.1 HFMSE – weitere Untersuchungen (Register)

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

Tabelle 4-341: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“ – weitere Untersuchungen (Register)

Studie	Operationalisierung
SMA-Register	Der HFMSE besteht aus der HFMS und 13 zusätzlichen Items. Domänen: Der modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [57]. Die 33 Items umfassen (1) Sitzen auf Sockel/Stuhl, (2) Langsitz, (3) Eine Hand zum Kopf im Sitzen, (4) Zwei Hände zum Kopf im Sitzen, (5) Von Rückenlage in Seitenlage, (6) Von Bauchlage in Rückenlage, Rolle über rechts, (7) Von Bauchlage in Rückenlage, Drehung nach links, (8) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach rechts, (9) Von Rückenlage in Bauchlage, Drehung nach links, (10) Vom Sitzen ins Liegen, (11) Aufstützen auf Unterarmen, (12) Hebt Kopf aus Bauchlage, (13) Aufstützen auf ausgestreckten Armen, (14) Vom Liegen ins Sitzen, (15) Vierfüßlerstand, (16) Krabbeln, (17) Hebt Kopf aus Rückenlage, (18) Stehen mit Unterstützung, (19) Freies Stehen, (20) Gehen, (21) Hüftflexion rechts in Rückenlage, (22) Hüftflexion links in Rückenlage, (23) Vom Kniestand in halben Kniestand rechts, (24) Vom Kniestand in halben Kniestand links, (25) Vom Kniestand in den Stand mit linkem Bein zuerst (über halben Kniestand), (26) Vom Kniestand in den Stand mit rechtem Bein zuerst (über halben Kniestand links), (27) Vom Stand in sitzende Position auf dem Fußboden, (28) Hockstand, (29) Springt 30 cm nach vorne, (30) 4 Stufen steigen mit Handlauf, (31) 4 Stufen hinuntergehen mit Handlauf, (32) Steigt 4 Stufen ohne Armunterstützung hoch, (33) Geht 4 Stufen ohne Armunterstützung hinunter. Scoring: Jedes Item wird auf einer 3-Punke-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet. Der Gesamtscore beträgt 0 – 66 Punkte [58; 59]. Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Statistische Analysen gemäß SAP und weitere vorgelegte Sensitivitätsanalysen: Die Analysen (*standard mixed-effects models*-Analyse mit Interaktion von Behandlung und Zeit)) basieren auf gemischten linearen Modellen. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen anhand stückweise linearer gemischter Modelle (*piecewise linear mixed-effects models*) durchgeführt. Zu den Vorteilen von *piecewise*-linearen gemischten Modellen zählt, dass diese nichtlineare Funktionen sehr gut modellieren können und somit verschiedene zeitliche Abläufe in Prä- und Post-Behandlungsphasen ermöglichen. Die Prä- und Post-Phasen wurden verglichen, um die longitudinale Progression von SMA vor und nach dem Einsetzen einer Behandlung mit Nusinersen zu quantifizieren. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte durch lineare Interpolation anhand der Werte der Prä-Behandlungsphase ersetzt. In diese Analysen floss nur der Teil der Patienten ein, die sowohl prä- als auch post-Behandlungsdaten vorwiesen. Alle Modelle enthielten die folgenden prä-spezifizierten fixen Faktoren, die gemäß der Literatur und zwei unabhängigen Experten die relevanten Confounder bei SMA repräsentieren: Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte des klinischen Endpunkts. Die Analysen beruhen auf den maximalen Patientenkollektiven. Gemischte lineare Modelle mit Messwiederholung wurden mittels der beschränkten Methode der maximalen Wahrscheinlichkeit (REML) durchgeführt. Da das Ersetzen fehlender Werte für unabhängige Variablen bei Anwendung dieser Modelle nicht erforderlich ist, wurde keine Imputation

Studie	Operationalisierung
	durchgeführt. Angesichts der ungleichen Zeitintervalle zwischen den Visiten und des Unterschieds in der Anzahl an Besuchen zwischen den Behandlungsgruppen wurden mehrere Kovarianzstrukturen getestet. Die statistischen Analysen wurden mithilfe SAS, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Dennoch zeigen die bewerteten Endpunkte eine hohe Datenqualität und eine valide Erhebung der Endpunkte und der damit gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1.1 Typ 3 SMA

Tabelle 4-342: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,03099**	0,003961	962	7,82	**<,0001**	0,02322	0,03877
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,01776**	0,006845	1030	-2,60	**0,0096**	-0,03120	-0,00433
Unterschied in Slopes	**0,04876**	0,007911	1012	6,16	**<,0001**	0,03323	0,06428
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte wurde vor Beginn der Behandlung eine statistisch signifikante durchschnittliche Abnahme von -0,02 Punkten pro Woche (p = 0,0096) beobachtet. Zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung zeigte sich ein umgekehrtes Bild und die Patienten erfuhren einen statistisch signifikanten durchschnittlichen Anstieg von 0,03 Punkten pro Woche im HFMSE

($p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Steigungen vor und nach der Behandlung war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-342). Im Durchschnitt wurden die Patienten 18,22 Monate nach Behandlung beobachtet (siehe Alter bei der 1. Dosis Nusinersen minus Alter beim letzten Follow-up in Tabelle 4-335). Daraus ergibt sich eine Zunahme um 2,4 Punkte in diesem Zeitraum, während unbehandelte Patienten eine signifikante Abnahme von 0,02 Punkten pro Woche zeigten (d. h. -1,4 Punkte in 18 Monate, $p = 0,0096$). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 3,8 Punkten.

Tabelle 4-343: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,02267**	0,002587	723	-8,77	**<,0001**	-0,02775	-0,0176
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02787**	0,007914	682	3,52	**0,0005**	0,01233	0,04341
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der HFMSE nahm vor der Behandlung um -0,02 Punkte pro Woche signifikant ab ($p < 0,0001$). Nach Behandlungsbeginn stieg er signifikant um 0,03 Punkte pro Woche an ($p = 0,0005$) (Tabelle 4-343). Das Ergebnis der Primäranalyse wurde demnach bestätigt und zeigt die Robustheit der Ergebnisse. Die Behandlung hat somit einen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

Aus Transparenzgründen werden auch die alleinigen Daten aus dem deutschen SMArtCARE-Register vorgelegt. Das Register beinhaltet leider zu keinem unbehandelten Patienten Daten, ein Vergleich zwischen Nusinersen und BSC ist demnach nicht möglich. Innerhalb des *piecewise*-Ansatzes wird auf retrospektive Daten behandelter Patienten zurückgegriffen. Diese sind ebenfalls in sehr limitiertem Umfang in SMArtCARE berichtet. Es liegen lediglich zu 31 Typ 3 SMA-Patienten Daten vor. Es können hieraus nur limitiert Erkenntnisse zum Behandlungserfolg von Nusinersen abgeleitet werden.

Tabelle 4-344: SMArtCARE – Ergebnisse für „HFMSE bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,01979	0,03949	112	-0,5	0,6173	-0,09803	0,05846
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02976**	0,01131	114	2,63	**0,0097**	0,007347	0,05217
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der HFMSE nahm vor der Behandlung um -0,02 Punkte pro Woche nummerisch ab ($p = 0,6173$). Nach Behandlungsbeginn stieg er analog zu der Analyse aus allen drei Registern

signifikant um 0,03 Punkte pro Woche an (p = 0,0097) (Tabelle 4-344). Die Behandlung hat somit einen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

4.3.2.3.3.1.2 Gehfähige Typ 3 SMA

Gemäß präspezifiziertem statistischen Analyseplan wird bei hinreichender Anzahl an Patienten die Kohorte der Typ 3 SMA-Patienten noch in gehfähige und nicht gehfähige Patienten aufgeteilt.

Tabelle 4-345: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,04155**	0,005013	574	8,29	**<,0001**	0,03170	0,05139
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00154	0,007215	631	-0,21	0,8306	-0,01571	0,01262
Unterschied in Slopes	**0,04309**	0,008786	613	4,9	**<,0001**	0,02584	0,06034
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder waren die Werte bei unbehandelten Patienten weitgehend stabil (durchschnittlicher Abnahme um -0,002 Punkte pro Woche, d. h. -0,12 Punkte in 18 Monate, p = 0,8306). Im Gegensatz dazu verzeichneten behandelte Patienten einen statistisch signifikanten Anstieg von 0,04 Punkten pro Woche (d. h. 3,2 Punkte in 18 Monaten p < 0,0001). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 3,24 Punkten. Der Unterschied zwischen diesen beiden Steigungen war ebenfalls statistisch signifikant (p < 0,0001).

Tabelle 4-346: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00403	0,002704	388	-1,49	0,1365	-0,00935	0,001282
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,04691**	0,008345	388	5,62	**<,0001**	0,0305	0,06331
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Bei unbehandelten Patienten waren die Werte weitgehend stabil (-0,004 Punkte pro Woche; p = 0,1365). Nach Behandlungsbeginn stieg der HFMSE-Score analog zu der Analyse aller Typ 3 SMA-Patienten und der Primäranalysen (*standard mixed-effects models*) signifikant um 0,05 Punkte pro Woche an (p < 0,0001) (Tabelle 4-346). Die Behandlung hat somit einen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

4.3.2.3.3.1.3 Nicht gehfähige Typ 3 SMA

Tabelle 4-347: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01530**	0,006133	380	2,49	**0,0131**	0,003238	0,02736
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,1090**	0,01767	355	-6,17	**<,0001**	-0,1438	-0,07425
Unterschied in Slopes	**0,1243**	0,01871	358	6,64	**<,0001**	0,08751	0,1611
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des HFMSE-Scores über die Zeit bei gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-347). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg von 0,02 Punkten pro Woche (d. h. 1,2 Punkte in 18 Monaten, $p = 0,0131$), während unbehandelte Patienten eine signifikanten Abnahme von -0,11 Punkten pro Woche zeigten (d. h. -8,5 Punkte in 18 Monate, $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 9,7 Punkten.

Tabelle 4-348: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,05637**	0,004095	243	-13,77	**<,0001**	-0,06444	-0,0483
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,01044	0,01251	243	-0,83	0,4049	-0,03509	0,01421
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der HFMSE nahm vor der Behandlung um -0,06 Punkte pro Woche signifikant ab ($p < 0,0001$). Nach Behandlungsbeginn kommt es zu keinem signifikanten Abfall mehr bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten (Tabelle 4-348). Eine Stabilisierung wird als patientenrelevant bewertet.

4.3.2.3.3.1.4 Erwachsene

Tabelle 4-349: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02907**	0,004974	596	5,84	**<,0001**	0,01930	0,03884
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,01129	0,01100	658	-1,03	0,3050	-0,03289	0,01031
Unterschied in Slopes	**0,04037**	0,01207	649	3,34	**0,0009**	0,01666	0,06407
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des HFMSE-Scores über die Zeit bei erwachsenen SMA-Patienten (p = 0,0009) (Tabelle 4-349). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg von 0,03 Punkten pro Woche (d. h. 2,3 Punkte in 18 Monaten), während bei unbehandelten Patienten die Werte weitgehend stabil blieben (-0,01 Punkten pro Woche, d. h. -0,88 Punkte in 18 Monate; p = 0, 3050). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 3,08 Punkten. Es ist aus der Literatur bekannt, dass die Abnahme der motorischen Funktion bei adulten SMA-Patienten langsam fortschreitet [104]. Eine signifikante Zunahme ist demnach als patientenrelevant anzusehen.

Tabelle 4-350: SMA-Register – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00006	0,004823	330	-0,01	0,9903	-0,00955	0,009428
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02575**	0,007811	310	3,3	**0,0011**	0,01038	0,04112
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Bei unbehandelten Patienten waren die Werte weitgehend stabil (-0,00006 Punkte pro Woche). Nach Behandlungsbeginn stieg er signifikant um 0,03 Punkte pro Woche an (p = 0,0011). Die Behandlung hat also einen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

Tabelle 4-351: SMArtCARE – Ergebnisse für „HFMSE bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,03402	0,03863	99,9	-0,88	0,3806	-0,1107	0,04262
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02449**	0,01128	102	2,17	**0,0323**	0,002113	0,04686

DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler
Piecewise linear mixed-effects model adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte

Bei unbehandelten Patienten waren die Werte weitgehend stabil (-0,03 Punkte pro Woche; p = 0,3806). Nach Behandlungsbeginn stieg der HFMSE-Score analog zu der Analyse aus allen drei Registern signifikant um 0,02 Punkte pro Woche an (p = 0,0323) (Tabelle 4-351). Die Behandlung hat somit einen Effekt auf den Krankheitsverlauf.

4.3.2.3.3.2 RULM – weitere Untersuchungen (Register)

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

Tabelle 4-352: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen (Register)

Studie	Operationalisierung
SMA-Register	Der ULM wurde speziell für die Beurteilung der Funktion der oberen Gliedmaßen bei nicht-gehfähigen Patienten mit SMA entwickelt, einschließlich Kleinkindern und Patienten mit schweren Kontrakturen in den unteren Gliedmaßen [64]. Der ULM wurde bei Patienten mit SMA im Alter von 30 Monaten bis 27 Jahren evaluiert und korreliert nachweislich mit anderen Ergebnissen wie dem HFMSE und dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [63]. Domänen: Die 20 Items umfassen (A) Erste Aktivität „Hebe deine Hände und Arme so hoch wie möglich“; bei weniger beweglichen Patienten „Kannst du deine Hände zu deinem Mund führen?“, (B) Hände vom Schoss zum Tisch bewegen, (C) Eine Linie nachzeichnen, (D) Spielsteine aufheben, (E) Den Spielstein in einen Becher auf dem Tisch oder auf Schulterhöhe legen, (F) Zur Seite greifen und den Spielstein berühren, (G) Drücken einer Drucktastenleuchte, (H) Papier reißen, (I) Öffnen einer Frischhaltedose, (J) Becher mit Gewicht von 200 g zum Mund heben, (K) Horizontales Bewegen eines Gewichts von 200 g auf dem Tisch, (L) Horizontales Bewegen von 500 g auf dem Tisch, (M) Diagonales Bewegen eines Gewichts auf dem Tisch, (N) Bewegen eines Gewichts von 500 g vom Schoß zum Tisch, (O) Beide Arme über den Kopf heben – Schulterabduktion, (P) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (Q) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (R) Hand mit ausgestrecktem Arm über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (S) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (T) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion Scoring: Jedes der neun Items wird auf einer 3-Punkte-Skala unter Verwendung von 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = modifiziert, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person, und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Punkte der einzelnen Items (Gesamtscore RULM von 0 – 37). Aussagekraft: Ein höherer Score entspricht einer größeren Funktionalität. Vorgehensweise der statistischen Analysen analog Abschnitt 4.3.2.3.3.1.
(R)ULM = (Revised) Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Dennoch zeigen die bewerteten Endpunkte eine hohe Datenqualität und eine valide Erhebung der Endpunkte und der damit gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.2.1 Typ 3 SMA

Tabelle 4-353: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01536**	0,002625	858	5,85	**<,0001**	0,01020	0,02051
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	0,006564	0,005050	923	1,30	0,1940	-0,00335	0,01647
Unterschied in Slopes	0,008793	0,005692	909	1,54	0,1228	-0,00238	0,01996
DF = Freiheitsgarde (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder waren die Werte bei unbehandelten Patienten weitgehend stabil (durchschnittlicher Zunahme um 0,006 Punkte pro Woche, d. h. 0,51 Punkte in 18 Monate, p = 0,1940) (Tabelle 4-353). Im Gegensatz dazu verzeichneten behandelte Patienten einen statistisch signifikanten Anstieg von 0,02 Punkten pro Woche (d. h. 1,20 Punkte in 18 Monaten p < 0,0001). Dies stellt ein Behandlungsziel dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich Armfunktion verlieren [47]. Der Unterschied zwischen diesen beiden Steigungen war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4-354: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00195	0,002514	585	-0,78	0,4372	-0,00689	0,002983
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,004362	0,003381	551	1,29	0,1976	-0,00228	0,011
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Von 123 analysierten Patienten erreichten 35 (28,45 %) zu Studienbeginn bereits die maximale Punktzahl von 37 in der RULM-Skala. Um einen wahrscheinlichen Ceiling-Effekt zu vermeiden, wurden sie von der Analyse ausgeschlossen (Tabelle 4-355 und Tabelle 4-356).

Tabelle 4-355: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,02062**	0,003511	628	5,87	**<,0001**	0,01373	0,02752
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	0,0154	0,009094	634	1,69	0,0909	-0,00246	0,03326
Unterschied in Slopes	0,005228	0,009748	633	0,54	0,5919	-0,01391	0,02437
DF = Freiheitsgarde (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder waren die Werte bei unbehandelten Patienten weitgehend stabil (durchschnittlicher Zunahme um 0,02 Punkte pro Woche, d. h. 1,2 Punkte in 18 Monate, p = 0,0909) (Tabelle 4-355). Im Gegensatz dazu verzeichneten behandelte Patienten einen statistisch signifikanten Anstieg von 0,02 Punkten pro Woche (d. h. 1,6 Punkte in 18 Monaten p < 0,0001). Dies stellt ein Behandlungsziel dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich Armfunktion verlieren [47]. Der Unterschied zwischen diesen beiden Steigungen war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4-356: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,017**	0,004	324	-4,25	**<,0001**	-0,02487	-0,00913
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,009964**	0,004931	310	2,02	**0,0442**	0,000261	0,01967
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um 0,02 Punkte pro Woche signifikant ab (p < 0,0001) (Tabelle 4-356). Nach Behandlungsbeginn nahm er um 0,01 Punkte pro Woche signifikant zu (p = 0,0442).

Tabelle 4-357: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,05731**	0,02398	97	-2,39	**0,0188**	-0,1049	-0,00972
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00073	0,006816	97	-0,11	0,9146	-0,01426	0,0128

DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler
Piecewise linear mixed-effects model adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um -0,06 Punkte pro Woche signifikant ab (p = 0,0188) (Tabelle 4-357). Nach Behandlungsbeginn nahm er nur noch um -0,0007 Punkte pro Woche ab. Dies entspricht einer patientenrelevanten Stabilisierung der Armfunktion.

Tabelle 4-358: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Typ 3 SMA (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,08248	0,0324	73	-2,55	**0,013**	-0,1471	-0,01791
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00092	0,008708	73	-0,11	0,916	-0,01827	0,01644

DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler
Piecewise linear mixed-effects model adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um -0,08 Punkte pro Woche signifikant ab (p = 0,013) (Tabelle 4-358). Nach Behandlungsbeginn nahm er nur noch um -0,0009 Punkte pro Woche ab. Dies entspricht einer patientenrelevanten Stabilisierung der Armfunktion.

4.3.2.3.3.2.2 Gehfähige Typ 3 SMA

Gemäß präspezifiziertem statistischen Analyseplan wird bei hinreichender Anzahl an Patienten die Kohorte der Typ 3 SMA-Patienten noch in gehfähige und nicht gehfähige Patienten aufgeteilt.

Tabelle 4-359: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01386**	0,002523	493	5,49	**<,0001**	0,008905	0,01882
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01087**	0,004023	549	2,70	**0,0071**	0,002973	0,01878
Unterschied in Slopes	0,002987	0,004747	535	0,63	0,5294	-0,00634	0,01231
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder gab es einen nummerischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des RULM-Scores über die Zeit bei gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten (p = 0,5294). Betrachtet man die Nusinersen-behandelte Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg von 0,014 Punkten pro Woche (d. h. 1,1 Punkte in 18 Monaten), während unbehandelte Patienten nur einen Anstieg von 0,011 Punkten pro Woche zeigten (d. h. 0,85 Punkte in 18 Monate, p = 0,0071).

Tabelle 4-360: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	0,007196	0,003934	308	1,83	0,0683	-0,00054	0,01494
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,006812	0,00378	298	1,8	0,0725	-0,00063	0,01425
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied bei gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten.

4.3.2.3.3.2.3 Nicht gehfähige Typ 3 SMA

Tabelle 4-361: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01760**	0,005141	357	3,42	**0,0007**	0,007492	0,02771
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00921	0,01530	331	-0,60	0,5476	-0,03930	0,02088
Unterschied in Slopes	0,02681	0,01614	334	1,66	0,0976	-0,00493	0,05855
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder gab es einen nummerischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des RULM-Scores über die Zeit bei gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten (p = 0,0976) (Tabelle 4-361). Betrachtet man die Nusinersen-behandelte Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg von 0,01 Punkten pro Woche (d. h. 1,4 Punkte in 18 Monaten), während unbehandelte Patienten eine Abnahme von -0,009 Punkte pro Woche zeigten (d. h. -0,7 Punkte in 18 Monate). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 2,08 Punkten.

Tabelle 4-362: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,02100	0,004019	233	-5,22	**<,0001**	-0,02892	-0,01308
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00249	0,005394	222	-0,46	0,6448	-0,01312	0,008140
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es zeigte sich vor Behandlungsbeginn eine signifikante Abnahme um -0,02 Punkte pro Woche bei nicht gehfähigen Typ 3 SMA-Patienten (d. h. 1,6 Punkte in 18 Monate). Nach Behandlungsbeginn ist diese signifikante Abnahme gestoppt.

4.3.2.3.3.2.4 Erwachsene

Tabelle 4-363: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01168**	0,003425	571	3,41	**0,0007**	0,004957	0,01841
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	0,003936	0,007251	637	0,54	0,5875	-0,01030	0,01817
Unterschied in Slopes	0,007749	0,008017	627	0,97	0,3341	-0,00799	0,02349
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es zeigte sich ein nummerischer Effekt zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten einer Nusinersen-Therapie (positiver Beta-Schätzer, p = 0,3341) (Tabelle 4-363). Betrachtet man lediglich den Effekt der Nusinersen-Therapie führte diese zu einer signifikanten Zunahme der Armfunktion um 0,01 Punkte pro Woche (0,9 Punkte in 18 Monaten, p = 0,0007). Dies stellt ein Behandlungsziel dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich Armfunktion verlieren [47].

Tabelle 4-364: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,00745**	0,00333	318	-2,24	**0,0259**	-0,01401	-0,0009
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,002569	0,004014	296	0,64	0,5227	-0,00533	0,01047
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Von 75 analysierten erwachsenen Patienten erreichten 22 (29,33 %) zu Studienbeginn bereits die maximale Punktzahl von 37 in der RULM-Skala. Um einen wahrscheinlichen Ceiling-Effekt zu vermeiden, wurden sie von der Analyse ausgeschlossen (Tabelle 4-366).

Tabelle 4-365: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,01608**	0,004733	401	3,4	**0,0007**	0,006778	0,02539
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	0,0261	0,03052	384	0,86	0,3929	-0,0339	0,08611
Unterschied in Slopes	-0,01002	0,03088	385	-0,32	0,7457	-0,07074	0,0507
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder waren die Werte bei unbehandelten Patienten weitgehend stabil (durchschnittlicher Zunahme um 0,03 Punkte pro Woche, d. h. 2,0 Punkte in 18 Monate, p = 0,3929) (Tabelle 4-365). Im Gegensatz dazu verzeichneten behandelte Patienten einen statistisch signifikanten Anstieg von 0,02 Punkten pro Woche (d. h. 1,3 Punkte in 18 Monaten p = 0,0007). Dies stellt ein Behandlungsziel dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich Armfunktion verlieren [47]. Der Unterschied zwischen diesen beiden Steigungen war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 4-366: SMA-Register – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen aus Registerdaten (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,01442**	0,005654	210	-2,55	**0,0115**	-0,02557	-0,00328
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,004552	0,005726	200	0,8	0,4275	-0,00674	0,01584
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um -0,01 Punkte pro Woche signifikant ab (p = 0,0115). Nach Behandlungsbeginn nahm er um 0,01 Punkte pro Woche zu. Es kam demnach zu einer Stabilisierung und der Verhinderung einer weiter signifikanten Abnahme im RULM.

Tabelle 4-367: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,05536**	0,02447	97,9	-2,26	**0,0259**	-0,1039	-0,00679
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00214	0,007076	101	-0,3	0,763	-0,01618	0,0119
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um -0,06 Punkte pro Woche signifikant ab (p = 0,0259). Nach Behandlungsbeginn nahm er nur noch nummerisch um -0,002 Punkte pro Woche ab. Es kam demnach zu einer Stabilisierung und der Verhinderung einer weiter signifikanten Abnahme im RULM.

Tabelle 4-368: SMArtCARE – Ergebnisse für „RULM bei Erwachsenen (ohne Maximalpunktzahl, Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,08248**	0,0324	73	-2,55	**0,013**	-0,1471	-0,01791
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,00092	0,008708	73	-0,11	0,916	-0,01827	0,01644
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Der RULM-Score nahm bis zum Beginn der Behandlung um -0,08 Punkte pro Woche signifikant ab (p = 0,013) (Tabelle 4-368). Nach Behandlungsbeginn nahm er nur noch um -0,0009 Punkte pro Woche ab. Dies entspricht einer patientenrelevanten Stabilisierung der Armfunktion.

4.3.2.3.3.3 6MWT – weitere Untersuchungen (Register)

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

Tabelle 4-369: Operationalisierung des Endpunktes „6MWT“ – weitere Untersuchungen (Register)

Studie	Operationalisierung
SMA-Register	Der 6MWT dient zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei ambulanten Patienten. Es ist ein Test, um die Distanz zu messen, die in 6 Minuten auf einer Strecke von 25 m zurückgelegt wurde und bewertet damit eindeutig die Ausdauer, wie sie bereits für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wie Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) [66] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [67]. Bei gehfähigen SMA-Patienten kann durch den 6MWT der Schweregrad der Erkrankung erfasst werden und es handelt sich um ein validiertes und verlässliches Instrument für diese Patienten. Dunaway Young *et al.* haben die Konvergenz-, Diskriminanz- und Kriteriumsvalidität untersucht und bestätigten den Wert der 6MWD als einen pivotalen Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien bei SMA. Die Test-Retest-Reliablität des 6MWT ist sehr gut mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,992 (Konfidenzintervall: 0,979 – 0,997) [68]. Es konnte eine hohe Korrelation zu anderen, bei SMA etablierten Funktionalitätsmessungen gezeigt werden [105], und der Test ist sensitiv gegenüber Fatigue-bezogenen Veränderungen. Im Vergleich zu anderen in der Kindheit auftretenden neuromuskulären Erkrankungen sind die Fatigue-bezogenen Veränderungen bei SMA größer ausgeprägt [69]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 Patienten und 64 % der Typ 3 Patienten berichtet [70]. Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des 6MWT fand an den je nach Behandlungsgruppe alle 4 bzw. 6 Monate statt. Vorgehensweise der statistischen Analysen analog Abschnitt 4.3.2.3.3.1.
6MWT = 6-minute Walk Test	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt. Dennoch zeigen die bewerteten Endpunkte eine hohe Datenqualität und eine valide Erhebung der Endpunkte und der damit gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.3.1 Typ 3 SMA

Tabelle 4-370: SMA-Register – Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,3871**	0,06866	352	5,64	**<,0001**	0,2520	0,5221
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,1943	0,2345	347	-0,83	0,4079	-0,6554	0,2669
Unterschied in Slopes	**0,5813**	0,2443	347	2,38	**0,0179**	0,1008	1,0619
DF = Freiheitsgarde (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des 6MWT über die Zeit (p = 0,0179). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg von 0,39 Metern pro Woche (d. h. 30,2 Meter in 18 Monate, p < 0,0001). Während unbehandelte Patienten eine nummerische Abnahme von -0,19 Metern pro Woche zeigten (d. h. -15,2 Meter in 18 Monate, p = 0,4079). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 45 Metern.

Tabelle 4-371: SMA-Register – Ergebnisse für die zwei Behandlungsphasen „6MWT bei Typ 3 SMA aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,1319**	0,03604	277	-3,66	**0,0003**	-0,2028	-0,0609
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,05383	0,1648	257	0,33	0,7442	-0,2707	0,3784
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es konnten von 72 gehfähigen Patienten Daten analysiert werden. Im 6MWT gingen vor Behandlungsbeginn signifikant -0,13 Meter pro Woche an Gehstrecke verloren (p = 0,0003). Nach Beginn der Behandlung stoppt diese signifikante Abnahme und es kommt zur Stabilisierung der Gehstrecke. Dies stellt ein Behandlungsziel innerhalb der Typ 3 SMA-Patienten dar, die ansonsten kontinuierlich an Wegstrecke verlieren [80].

Tabelle 4-372: SMArtCARE – Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	0,04273	0,5532	37,6	0,08	0,9389	-1,0776	1,163
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,3706	0,2793	36,2	1,33	0,193	-0,1959	0,937
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es lag kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Die Analyse von lediglich 13 Patienten aus dem SMArtCARE-Register mit Prä- und Post-Daten ließ keine Aussage über einen Behandlungseffekt zu.

4.3.2.3.3.3.2 Erwachsene

Tabelle 4-373: SMA-Register – Ergebnisse für „6MWT bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	Pr > |t|	95% KI	
Slope mit Behandlung (Zeit in Wochen)	**0,2633**	0,08323	209	3,16	**0,0018**	0,09922	0,4274
Slope ohne Behandlung (Zeit in Wochen)	**-0,7148**	0,2861	204	-2,50	**0,0133**	-1,2789	-0,1506
Unterschied in Slopes	**0,978**	0,298	205	3,28	**0,0012**	0,3906	1,5655
DF = Freiheitsgarde (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Standard mixed-effects models* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des 6MWT über die Zeit (p = 0,0012) (Tabelle 4-373). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg von 0,26 Metern pro Woche (d. h. 20,5 Meter in 18 Monate, p = 0,0018). Während unbehandelte Patienten eine signifikante Abnahme von -0,71 Metern pro Woche zeigten (d. h. -55,8 Meter in 18 Monate, p = 0,0133). Dies entspricht einer Gesamtdifferenz von 77 Metern.

Tabelle 4-374: SMA-Register – Ergebnisse für die zwei Behandlungsphasen „6MWT bei Erwachsenen aus Registerdaten (Sensitivitätsanalyse)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,2393	0,0553	103	-4,33	**<,0001**	-0,349	-0,1297
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,03399	0,2032	96,5	-0,17	0,8675	-0,4373	0,3694
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es konnten von 13 gehfähigen Patienten Daten analysiert werden. Im 6MWT gingen vor Behandlungsbeginn signifikant -0,24 Meter pro Woche verloren ($p < 0,0001$). Nach Beginn der Behandlung stoppt diese signifikante Abnahme und es kommt zur Stabilisierung der Gehstrecke. Dies stellt ein Behandlungsziel innerhalb der Erwachsenen dar, die ansonsten kontinuierlich an Wegstrecke verlieren [65; 80].

Tabelle 4-375: SMArtCARE – Ergebnisse für „6MWT bei Erwachsenen (Sensitivitätsanalyse: *piecewise linear mixed-effects model*)“ – weitere Untersuchungen

	Beta-Schätzung	**SE**	**DF**	**T-Wert**	**Pr > |t|**	**95% KI**	
Slope vor Behandlung (Zeit in Wochen)	-0,1585	0,4768	30,8	-0,33	0,7418	-1,1311	0,8141
Slope nach Behandlung (Zeit in Wochen)	0,2798	0,2521	30,5	1,11	0,2758	-0,2348	0,7944
DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), KI = Konfidenzintervall, SE = Standardfehler *Piecewise linear mixed-effects model* adjustiert für Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte							

Es lag kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Die Analyse von lediglich 10 Patienten aus dem SMArtCARE-Register mit Prä- und Post-Daten ließ keine Aussage über einen Behandlungseffekt zu.

4.3.2.3.3.4 UE – weitere Untersuchungen (Register)

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

Tabelle 4-376: Operationalisierung des Endpunktes „UE“ – weitere Untersuchungen (Register)

Studie	Operationalisierung
SMA-Register	Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegend unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Register nicht standardisiert erhoben. Schwerwiegende Ereignisse sind definiert als Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führten. Die Daten werden deskriptiv berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Register als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte Registereinträge handelt.

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.

4.3.2.3.3.4.1 Typ 3 SMA

Tabelle 4-377: SMA-Register – Ergebnisse für „(S)UE bei Typ 3 SMA aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	BSC-Behandlung		Nusinersen-Behandlung		BSC vs. Nusinersen		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	IRR	[95 %-KI]	p-Wert
Nach 6 Monaten[a]							
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE	10	0 (0,00)	344	16 (4,65)	315,87	-607,73; 630,46	0,971
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	16	0 (0,00)	365	117 (32,05)	315,93	-605,03; 633,42	0,964
Nach 11 Monaten[a]							
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE	10	0 (0,00)	344	22 (6,39)	315,64	-606,94; 630,33	0,970
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	16	0 (0,00)	365	130 (35,62)	316,16	-605,29; 634,04	0,963

[a]: Unterschied ≤ 10%
IRR = Incidence Rate Ratio, KI = Konfidenzintervall, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Es zeigten sich bei 4,65 % bzw. 6,39 % der Nusinersen-behandelten Patienten gegenüber den unbehandelten Patienten SUEs. Diese waren überwiegend mit der Verabreichung via Lumbalpunktion verbunden, gut behandelbar und reversibel [106](Tabelle 4-378). Bei 32,05 % bzw. 35,62 % der Typ 3 SMA-Patienten zeigte sich nach 6 bzw. 11 Monaten ein UE. Dies steht im Einklang mit der Literatur bei Maggi et al. (2020). Hier werden bei 42 von 103 Typ 3 SMA-Patienten (41 %) UEs nach 6 Monaten Nusinersen-Behandlung berichtet [107].

Tabelle 4-378: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der SUE nach SOC und PT bei Typ 3 SMA“ – weitere Untersuchungen

SUE bei Typ 3	**Ereignisse**	
	Nusinersen	**BSC**
Nach 6 Monaten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	6	0
Andere	6	0
Atemwegsinfektion	3	0
Traumatischer Pneumothorax	1	0
Total	20	0
Nach 11 Monaten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	5	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	7	0
Andere	10	0
Traumatischer Pneumothorax	1	0
Total	27	0
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

6 bzw. 7 von 20 bzw. 27 Ereignissen waren unmittelbar mit der Behandlung verbunden und gehören zu bekannten unerwünschten Ereignissen einer Lumbalpunktion.

Tabelle 4-379: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT bei Typ 3 SMA“ – weitere Untersuchungen

UE bei Typ 3	**Ereignisse**	
	Nusinersen	**BSC**
Nach 6 Monaten		
Erkrankungen des Kreislaufsystems	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	23	0
Kopfschmerzen nach Lumbalpunktion	6	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom (Tinnitus)	1	0

UE bei Typ 3	Ereignisse	
	Nusinersen	BSC
Postprozedualer Schwindel	1	0
Symptome, Anzeichen und abnorme klinische und Laborbefunde, nicht anderweitig beschrieben (Schlechtes Gedeihen, andere)	1	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	127	0
Andere	43	0
Krampfanfall	1	0
Zahninfektion	1	0
Total	206	0
Nach 11 Monaten		
Bestimmte ansteckende und parasitäre Krankheiten	1	0
Erkrankungen des Kreislaufsystems	1	0
Erkrankungen des Ohres und des Mastoids	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	31	0
Kopfschmerzen nach Lumbalpunktion	6	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom (Tinnitus)	1	0
Postprozedualer Schwindel	1	0
Symptome, Anzeichen und abnorme klinische und Laborbefunde, nicht anderweitig beschrieben (Schlechtes Gedeihen, andere)	1	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	138	0
Andere	58	0
Krampfanfall	1	0
Zahninfektion	1	0
Pyrexie	1	0
herpetische Gingivostomatitis	1	0
Ulzera der Mundschleimhaut	1	0
Stomatitis	1	0
Total	248	0
UE = unerwünschtes Ereignis		

Das häufigste unerwünschte Ereignis steht mit der Verabreichung durch die Lumbalpunktion in Zusammenhang (138 Ereignisse des Post-Lumbalpunktion-Syndroms).

4.3.2.3.3.4.2 Erwachsene

Tabelle 4-380: SMA-Register – Ergebnisse für „(S)UE bei Erwachsenen aus Registerdaten“ – weitere Untersuchungen

	BSC-Behandlung		Nusinersen-Behandlung		BSC vs. Nusinersen		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	IRR	[95 %-KI]	p-Wert
Nach 6 Monaten[a]							
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE	6	0 (0,00)	211	8 (3,79)	[b]	[b]	[b]
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	12	0 (0,00)	225	78 (34,67)	316,21	-605,94; 633,59	0,965
Nach 11 Monaten[a]							
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE	6	0 (0,00)	211	10 (4,74)	104,80	-196,88; 213,93	0,935
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE	12	0 (0,00)	225	86 (38,22)	316,20	-605,73; 633,73	0,965

[a]: Unterschied ≤ 10%
[b]: Das statistische Model konvergiert nicht.
IRR = Incidence Rate Ratio, KI = Konfidenzintervall, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Es zeigte sich bei 3,79 % bzw. 34,67 % der Nusinersen-behandelten Patienten gegenüber den BSC-Patienten SUEs. Diese waren überwiegend mit der Verabreichung via Lumbalpunktion verbunden, gut behandelbar und reversibel (Tabelle 4-381). Unerwünschte Ereignisse traten bei 34,67 % bzw. 38,22 % der adulten Patienten nach 6 bzw. 11 Monaten auf. Dies ist ebenfalls im Einklang mit der Literatur, hier werden bei 17 von 139 Patienten (41 %) UEs berichtet [104].

Tabelle 4-381: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der SUE nach SOC und PT bei Erwachsenen“ – weitere Untersuchungen

SUE bei Erwachsenen	Ereignisse	
	Nusinersen	BSC
Nach 6 Monaten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	4	0
Andere	2	0
Atemwegsinfektion	1	0
Traumatischer Pneumothorax	1	0
Total	10	0

SUE bei Erwachsenen	Ereignisse	
	Nusinersen	BSC
Nach 11 Monaten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	4	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	4	0
Andere	1	0
Traumatischer Pneumothorax	1	0
Total	12	0
SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

4 von 10 bzw. 12 Ereignissen waren unmittelbar mit der Behandlung verbunden und gehören zu bekannten unerwünschten Ereignissen einer Lumbalpunktion.

Tabelle 4-382: SMA-Register – Ergebnisse für „Deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT bei Erwachsenen“ – weitere Untersuchungen

UE bei Erwachsenen	Ereignisse	
	Nusinersen	BSC
Nach 6 Monaten		
Erkrankungen des Kreislaufsystems	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	7	0
Kopfschmerzen nach Lumbalpunktion	6	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom (Tinnitus)	1	0
Postprozedualer Schwindel	1	0
Symptome, Anzeichen und abnorme klinische und Laborbefunde, nicht anderweitig beschrieben (Schlechtes Gedeihen, andere)	1	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	77	0
Andere	31	0
Krampfanfall	1	0
Zahninfektion	1	0
Total	127	0
Nach 11 Monaten		
Bestimmte ansteckende und parasitäre Krankheiten	1	0
Erkrankungen des Kreislaufsystems	1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2	0

UE bei Erwachsenen	**Ereignisse**	
	Nusinersen	**BSC**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Pneumonie viral, Pneumonie bakteriell, Grippe, Nasopharyngitis; andere)	10	0
Kopfschmerzen nach Lumbalpunktion	6	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom (Tinnitus)	1	0
Postprozedualer Schwindel	1	0
Symptome, Anzeichen und abnorme klinische und Laborbefunde, nicht anderweitig beschrieben (Schlechtes Gedeihen, andere)	1	0
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	81	0
Andere	42	0
Krampfanfall	1	0
Zahninfektion	1	0
Total	148	0
UE = unerwünschtes Ereignis		

Das häufigste unerwünschte Ereignis steht mit der Verabreichung durch die Lumbalpunktion in Zusammenhang (77 bzw. 81 Ereignisse des Post-Lumbalpunktion-Syndroms).

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Register)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Wie oben angeführt, wurden die Confounder sowie die Subgruppen als feste Faktoren in das lineare gemischte Modell aufgenommen. Von daher wurden die Subgruppen in den Modellen als feste Faktoren berücksichtigt. Die jeweilige Referenzgruppe wird als Baseline (z. B. Italien) genommen und die anderen Ausprägungen (Deutschland) damit verglichen.

4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Register)

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 4-383: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Register)

Studie	**verfügbare Quellen[a]**		
	Studienbericht **(ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c]** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation** **(ja/nein [Zitat])**
SMArtCARE	ja[2] [34]	ja [101]	ja [25; 47; 99]
ISMAR	ja [28]	nein	ja [28; 100]
CuidAME	ja[2] [36]	nein	nein
[2] Die Register beinhalten keinen Studienbericht, es wird das Registerprotokoll vorgelegt.			

4.3.2.3.6 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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

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

4.3.2.3.6.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Indirekter Vergleich)

Tabelle 4-384: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CS1 NCT01494701	nein	nein[1]	abgeschlossen	Nov 2011 – Jan 2013	Nusinersen 1, 3, 6 oder 9 mg intrathekal
CS10 NCT01780246	nein	nein[1]	abgeschlossen	Jan 2013 – Feb 2014	Nusinersen 6 oder 9 mg intrathekal
CS2 NCT01703988	ja	nein[1]	abgeschlossen	Okt 2012 – Jan 2015	Nusinersen intrathekal 3, 6 oder 9 oder 12 mg
CS3B ENDEAR NCT02193074	ja	nein[1]	frühzeitig abgeschlossen[2]	Aug014 Nov 2016	Nusinersen, altersadjustiert (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) oder Scheinintervention unter BSC
CS3A NCT01839656	ja	nein*	laufend	Mai 2013 – Jun 2017	Nusinersen intrathekal 6 oder 12 mg (altersadjustiert)
CS12 NCT02052791	ja	nein*	abgeschlossen	Jan 2014 – Jan 2017	Nusinersen intrathekal 12 mg

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CS4 CHERISH NCT02292537	ja	nein[1]	frühzeitig abgeschlossen[2]	Nov 2014 – Feb 2017	12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM202 EMBRACE NCT02462759	ja	ja	abgeschlossen	Aug 2015 – Sep 2018[3]	Ab Protokollversion 6.0 12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM203 DEVOTE NCT04089566	nein	ja	laufend	Mrz 2020 – Sep 2022	Nusinersen in 4 verschiedenen Dosierungen
CS11 SHINE NCT02594124	nein	ja	laufend	Nov 2015 – Feb 2023	Nusinersen intrathekal 12 mg
CS5 232SM201 NURTURE NCT02386553	ja	ja	laufend	Mai 2015 – Apr 2025	Nusinersen intrathekal altersadjustiert (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis)

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-49 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 16.09.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-49 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-385: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CS3B ENDEAR NCT02193074	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
CS4 CHERISH NCT02292537	Nicht berücksichtigt, da vergleichende Daten aus einer natürlichen Verlaufskohorte nicht vorliegen.
232SM202 EMBRACE NCT02462759	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
232SM203 DEVOTE NCT04089566	A8: Die Studie läuft noch und es liegen noch keine Ergebnisse vor.
CS1 NCT01494701	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
CS2 NCT01703988	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
CS10 NCT01780246	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
CS3A NCT01839656	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
CS11 SHINE NCT02594124	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.[1]
CS5 232SM201 NURTURE NCT02386553	A1: Enthält keine Typ 3 SMA-Patienten.
[1] Die Typ 3 SMA-Patienten, die im indirekten Vergleich berücksichtigt werden, sind aus der eingeschlossenen Studie CS12.	

4.3.2.3.6.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Register)

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.

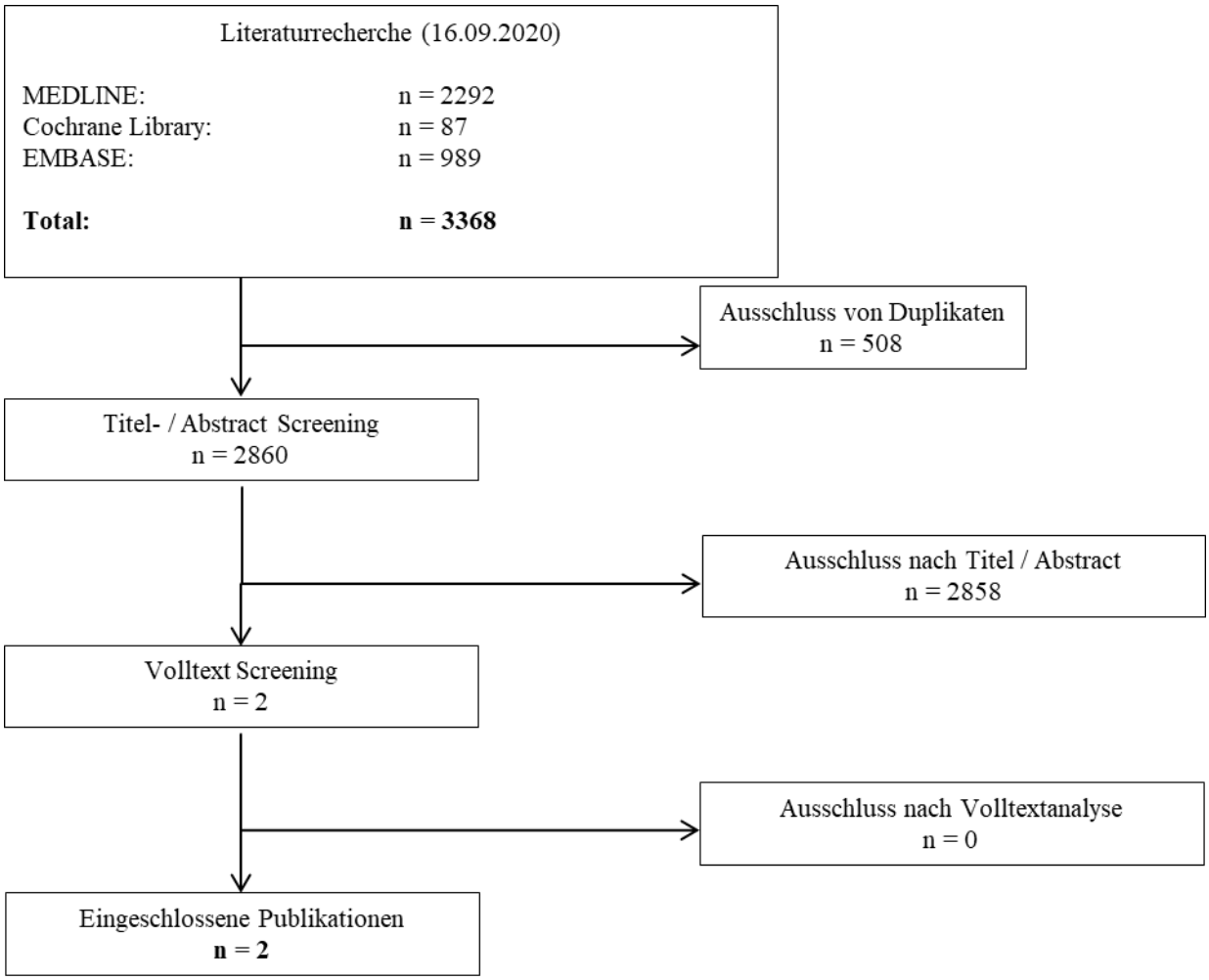


Abbildung 4-146: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekter Vergleich)

Die Suche vom 16.09.2020 ergab insgesamt 3368 Treffer. Es wurden 508 Duplikate via EndNote X8 ausgeschlossen und 2860 Publikationen wurden nach Titel und Abstract bewertet.

Von diesen konnten 2858 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen werden. Es wurden zwei Publikationen im Volltext begutachtet und diese letztlich eingeschlossen [108].

4.3.2.3.6.3 Studien aus der Suche in Studienregistern (Indirekter Vergleich)

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 4-49) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

Tabelle 4-386: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde auf eine systematische Suche verzichtet				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-51 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 16.09.2020.

4.3.2.3.6.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Indirekter Vergleich)

Tabelle 4-387: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)

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)
Keine Identifiziert.[1]				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

[1] Im Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2017 ist die eingeschlossenen Studie CS12 in der Liste des pU erwähnt, es liegen aber keine Daten vor.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 16.09.2020.

4.3.2.3.6.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-388: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)

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])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Indirekter Vergleich						
CS12	nein	ja	nein	ja [109]	ja [110]	ja [108]
Montes et al. 2018	nein	nein	ja	nein	nein	ja [80]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.3.7 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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.

4.3.2.3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Indirekter Vergleich)

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 4-389: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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**
CS12 (Index-Studie und CS11-Phase der SHINE)	Offene Studie	Typ 3 SMA-Patienten der Indexstudie CS12	Alle Patienten erhalten Nusinersen. n = 45	Screening-Phase: 21 Tage Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen, Modified Maintenance Dosing regimen, MMDR) bis zu Tag 1800. Geplante Datenschnitte finden jedes Jahre statt. Vorgelegter Datenschnitt: 27. August 2019 (geplante Interimsanalyse)	14 Ländern an 36 Studienzentren Laufzeit der Studie ist auf 5 Jahre	Primäre Endpunkte: - UEs und SUEs Sekundäre Endpunkte: - Veränderung zu Baseline anhand von motorischen Funktionstests: HFMSE, ULM/RULM, 6MWT - Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen - Veränderungen in - Krankheitsbezogene Hospitalisierungen und UE - Überlebensrate
Montes et al. 2018 [80]	Prospektive Datensammlung	Typ 3 SMA-Patienten	Alle Patienten waren BSC-behandelt. n = 73	nicht zutreffend[1]	Großbritannien, Italien und USA	- Veränderung zu Baseline anhand von motorischen Funktionstests: 6MWT

[1] Datensammlung aus einer prospektiven, natürlichen Verlaufsstudie

Tabelle 4-390: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

Studie	Nusinersen	BSC	Behandlungscharakteristika
CS12	Nusinersen 12 mg	-	Nusinersen nach Fachinformation
Montes et al. 2018 [80]	-	Ja	Natürliche Verlaufskohorte ohne medikamentöse Behandlung
[1] Keine Daten zu Patienten ohne DMT-Behandlung			

Nusinersen-Gabe

Alle Patienten erhielten 12 mg (5 ml) Nusinersen gemäß Fachinformation [1].

BSC

Die Patienten wurden zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität bestmöglich und patientenindividuell optimiert behandelt (entspricht BSC).

Nachfolgend werden die Patientencharakteristika, die Beobachtungsdauer, die Anzahl der erhaltenen Dosen Nusinersen und das Alter bei der letzten Visite aufgeführt.

Letztlich wurden 26 Patienten für den Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte/BSC herangezogen.

Tabelle 4-391: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Indirekter Vergleich	BSC Montes	CS12 Nusinersen	Total
N	**13**	**13**	**26**
Demographie			
Alter zu Baseline (Jahren)			
MW (SD)	9,9 (9,78)	10,1 (4,84)	10,0 (7,56)
Median	4,3	11,0	8,5
25.; 75. Perzentil	3,6; 10,1	5,0; 14,0	4,1; 14,0
Min; Max	2,74; 31,49	3,0; 17,0	2,74; 31, 49
Geschlecht			
Männlich, n (%)	7 (54)	6 (46)	13 (50)
Weiblich, n (%)	6 (46)	7 (54)	13 (50)
Datenquelle			
SHINE-CS12	0 (0)	13 (100)	13 (50)
Italien	3 (23)	0 (0)	3 (12)
London	2 (15)	0 (0)	2 (8)
PNCR	8 (62)	0 (0)	8 (31)

Indirekter Vergleich	BSC Montes	CS12 Nusinersen	Total
Krankheitsspezifische Charakteristika			
SMA Typ			
Typ 2 Typ 3	0 (0) 13 (100)	1 (8) 12 (92)	1 (4) 25 (96)
Gehstrecke (Meter)			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	259,4 (158,6) 239,0 170,0; 377,0 38; 604	254,6 (198,6) 255,0 51,0; 364,0 16; 609	257,0 (176,1) 244,5 113,8; 373,8 16; 609
Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie			

Das unterschiedliche Alter zu Baseline wurde in der Analyse mit Hilfe von Propensity Score Matching berücksichtigt. In der Studie CS12 wurde ein Patient mit der Angabe „Typ 2 SMA“ in die Analyse eingeschlossen. Dieser Patient wies Werte im 6MWT auf und kann demnach per Definition nicht als Typ 2 SMA-Patient gesehen werden. Die Gehstrecke zu Baseline war in beiden Kohorten vergleichbar (im Mittel 259,4 versus 254,6 Meter und einer SD von 158,6 versus 198,6 Meter).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der indirekte Vergleich umfasste hauptsächlich Patienten mit Typ 3 SMA. Die Verabreichung von Nusinersen erfolgte gemäß Fachinformation und demnach dem deutschen Versorgungskontext. Das Alter zu Baseline wurde durch das methodische Vorgehen von Propensity Score Matching im indirekten vergleich ausgeglichen. Die BSC-Daten aus der Publikation von Montes et al. (2018) entstammen prospektiven Beobachtungsstudien aus Europa und den USA.

Beschreibung der Kohorten für den indirekten Vergleich

SHINE-CS12

Die SHINE-Studie ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen (12 mg; intrathekal) bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. In den Studien CS3A und ENDEAR wurden Patienten mit infantiler SMA untersucht, in den Studien CHERISH und CS12 Patienten mit später einsetzender SMA. Die Studie EMBRACE war eine Auffangstudie für Patienten, die nicht in ENDEAR oder CHERISH eingeschlossen werden konnten. Die Patienten konnten im Anschluss an die Indexstudie in die Studie SHINE übergehen.

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase und einer anschließenden Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen), einer Post-Treatment Bewertungen, Follow-up-Phasen sowie einer End-Of-Study Bewertung. Die Laufzeit der Studie ist auf 5 Jahre angelegt

von Tag 1 des modifizierten Erhaltungsdosis-Regime (MMDR) bis zu Tag 1800. Die Studie wird in 14 Ländern an 36 Studienzentren durchgeführt. Anhand der Indexstudie sowie der vorherigen Behandlung wurden die Patienten in eine von 6 Gruppen eingeschlossen: 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4. Bei Patienten, die zuvor in den randomisiert-kontrollierten Studien eingeschlossen waren, erfolgte eine 2-stufige Behandlungsphase, um die Verblindung der Indexstudie aufrecht zu erhalten.

Die Studie läuft derzeit noch. Das geplante Studienende ist 2023.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 27. August 2019.

Die Einschlusskriterien der SHINE-Studie sind:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten je nach Alter des Patienten und der institutionellen Richtlinien,

- Abschluss der Indexstudie gemäß Studienprotokoll oder aufgrund der Entscheidung des Sponsors (z. B. vorzeitiger Abschluss der Indexstudie) innerhalb der vorausgehenden 16 Wochen

- 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

- Patienten, die sich nach Einschätzung des Prüfarztes im gebärfähigen Alter befinden, müssen folgendes erfüllen

    a. Frauen müssen bei Screening einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und müssen zustimmen für die Dauer der Studie angemessene Kontrazeptionsmethoden durchzuführen. Angemessene Kontrazeptionsmethode sind Abstinenz, Barriere-Methoden, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene Hormonprodukte.

    b. Männer müssen für die Dauer der Studie abstinent sein oder müssen angemessene Kontrazeptionsmethoden verwenden (z. B. Kondom zusammen mit spermizider Wirkung von Schaum/Gel/Film/Creme/Suppositorien)

    c. Abstinenz ist nur als wahre Abstinenz akzeptabel (z. B. wenn dies der bevorzugte oder übliche Lebensstil ist). Periodische Abstinenz (z. B. Abstinenz für die Dauer der Studie) und Unterbrechungen sind keine akzeptierten Kontrazeptionsmethoden.

Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:

- Ein neuer medizinischer Zustand oder Verschlechterung eines bestehenden medizinischen Zustandes, der nach Einschätzung des Prüfarztes dazu führt, dass der

Patient nicht für einen Studieneinschluss geeignet ist oder die Studiendurchführung beeinflussen könnte

- Klinisch signifikante Abnormalitäten in der Hämatologie oder klinisch chemischer Parameter oder im Elektrokardiogramm, bestimmt durch den Prüfarzt des Studienzentrums bei Screening-Besuch, die den Patienten nicht für die Studienteilnahme qualifizieren

- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten

- Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der Best-Supportive-Care (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

- Behandlung mit einem Prüfpräparat, biologischen Wirkstoff oder Präparat innerhalb von einem Monat nach Screening oder 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem was länger ist

Erhobene Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- UEs und SUEs
- Vitalzeichen und Gewicht
- Neurologische Untersuchungen
- Klinische Laboruntersuchungen (Serumanalyse, Hämatologie, Urinanalyse und Protein in Urin)
- Blutgerinnungsparameter
- EKG
- Anwendung von Begleitmedikationen

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten, die motorische Meilensteine erreicht haben, mittels Kriterien der WHO und/oder Subskala 2 des HINE
- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (Tracheotomie oder ≥ 16 Stunden Beatmung/Tag dauerhaft für > 21 Tage in Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses
- Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen

- Veränderung zu Baseline anhand von motorischen Funktionstests: CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT
- Wachstumsparameter
- Anteil der CMAP-Responder
- Anzahl der erreichten motorischen Meilensteine pro Patient
- Anteil der Patienten, die das selbstständige Stehen erreicht haben
- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben
- Veränderungen im CGI-I
- Anzahl der schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse
- Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen
- Veränderung zu Baseline des Cobb-Winkels der thorakolumbale Wirbelsäule gemessen mit Röntgenstrahlung
- Veränderungen in Lebensqualitätsuntersuchungen (ACEND)
- Krankheitsbezogene Hospitalisierungen und UE
- Überlebensrate

Explorative Endpunkte:

- SMA Datensammlung von Geschwistern des Patienten mit SMA, wenn Einwilligung gegeben wurde
- Kognitive Beurteilung (Bayley-III für Patienten im Alter von 1 Monat bis 42 Monaten; DAS-II für Patienten im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 17 Jahren und 11 Monaten; WAIS-IV für Patienten im Alter zwischen 16 Jahren und 89 Jahren)

Explorative/Pharmakogenomische Endpunkte:

- CSF Proben können analysiert werden, um SMA Biomarker (SMN Protein) Konzentrationen zu bestimmen und Veränderungen zu Baseline
- RNA/DNA Analyse zur Bestimmung von genetischen Faktoren, die im Zusammenhang mit SMA stehen

Natürliche Verlaufskohorte (Montes et al. 2018)

Daten aus drei laufenden prospektiven natürlichen Verlaufsstudien in den USA, Italien und Großbritannien wurden publiziert. Nur gehfähige Patienten, die in der Lage sind, den 6MWT durchzuführen, wurden in die Datenanalyse einbezogen. Ausschlusskriterien waren Patienten mit Symptombeginn von SMA nach 19 Jahren und Vorliegen instabiler Erkrankungen.

4.3.2.3.7.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Indirekter Vergleich)

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den indirekten Vergleich als hoch eingestuft. Nichtsdestotrotz sind die Daten und die Analysen mit den damit verbundenen Effekten trotz der geringen Fallzahlen in Anbetracht des Matching-Verfahrens und der Confounder-Adjustierung im gemischten Modell valide. Es zeigt sich demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial der gezeigten Effekte.

4.3.2.3.8 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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

- Tabelle 4-392: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Register	***Mortalität*** Überlebensrate	***Morbidität*** *HFMSE*	***Morbidität*** *RULM*	***Morbidität*** 6MWT	
CS12	ja	ja	ja	ja	
Montes et al.	nein	nein	nein	ja	
	Sicherheit *Hospitalisierungen*	***Sicherheit*** *Schwerwiegende respiratorische Ereignisse*	***Sicherheit*** *UEs*	***Sicherheit*** *SUE*	***Sicherheit*** *Therapie-abbrüche aufgrund von UEs*
CS12	ja	ja	ja	ja	ja
Montes et al.	nein	nein	nein	nein	nein
6MWT = 6-minute Walk Test, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

Rohdaten waren nur zum 6MWT-Test in der Publikation von Montes et al. (2018) verfügbar.

4.3.2.3.8.1 6MWT – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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

Tabelle 4-393: Operationalisierung des Endpunktes „6MWT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SMA-Register	Der 6MWT dient zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei ambulanten Patienten. Es ist ein Test, um die Distanz zu messen, die in 6 Minuten auf einer Strecke von 25 m zurückgelegt wurde und bewertet damit eindeutig die Ausdauer, wie sie bereits für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wie Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) [66] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [67]. Bei gehfähigen SMA-Patienten kann durch den 6MWT der Schweregrad der Erkrankung erfasst werden und es handelt sich um ein validiertes und verlässliches Instrument für diese Patienten. Dunaway Young *et al.* haben die Konvergenz-, Diskriminanz- und Kriteriumsvalidität untersucht und bestätigten den Wert der 6MWD als einen pivotalen Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien bei SMA. Die Test-Retest-Reliablität des 6MWT ist sehr gut mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,992 (Konfidenzintervall: 0,979 – 0,997) [68]. Es konnte eine hohe Korrelation zu anderen, bei SMA etablierten Funktionalitätsmessungen gezeigt werden [105], und der Test ist sensitiv gegenüber Fatigue-bezogenen Veränderungen. Im Vergleich zu anderen in der Kindheit auftretenden neuromuskulären Erkrankungen sind die Fatigue-bezogenen Veränderungen bei SMA größer ausgeprägt [69]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 Patienten und 64 % der Typ 3 Patienten berichtet [70]. Die Vorgehensweise des indirekten Vergleichs ist detailliert unter 4.2.5.6 beschrieben.
6MWT = 6-minute Walk Test	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die CS12 als offene, einarmige Studie und den prospektiven Daten der natürlichen Kohorte aus der Publikation von Montes et al. (2018) als hoch eingestuft, da es sich um nicht randomisierte und nicht kontrollierte, erhobene Daten handelt. Dennoch zeigt der bewertete Endpunkt eine hohe Datenqualität und eine valide Erhebung des Endpunktes und der damit gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-394: Ergebnisse für „6MWT bei Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich“ – weitere Untersuchungen

Indirekter Vergleich	Beta-Schätzung	SE	DF	T-Wert	p-Wert
BSC	-0,1656927	0,2377742	212	-0,696849	0,4867
CS12 Nusinersen	1,0231598	0,2273260	212	4,500847	0,00001
BSC = Best Supportive Care, DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), SE = Standardfehler					

In Anbetracht der geringen Fallzahl von 13 Patienten in der natürlichen Verlaufskohorte und des PSM-Modells (das PSM aus der natürlichen Kohorten „Biogen-ähnliche“ Patienten paart), kann das Fehlen der Signifikanz beim 6MWT in der natürlichen Verlaufskohorte erklärt werden. In der CS12 Nusinersen-Kohorte hingegen ist eine statistisch signifikante Steigerung der Gehstrecke um 0,85 Meter (-0,17 + 1,02) pro Monat zu beobachten (Tabelle 4-394 und Abbildung 4-147).

In Tabelle 4-395 ist der Interaktionsterm zwischen den Kohorten und der Zeit dargestellt.

Tabelle 4-395: Ergebnisse für „Interaktionsterm Kohorte und Zeit aus indirektem Vergleich (Typ II Wald Chi-Quadrat Test)“ – weitere Untersuchungen

Indirekter Vergleich	numDF	denDF	F-Wert	p-Wert
Interaktion von Kohorte und Zeit	2	212	10,37161	0,0001
den = Denominator, DF = Freiheitsgrade (degrees of freedom), num = Numerator				

Der Krankheitsverlauf in den beiden Kohorten ist signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-395).

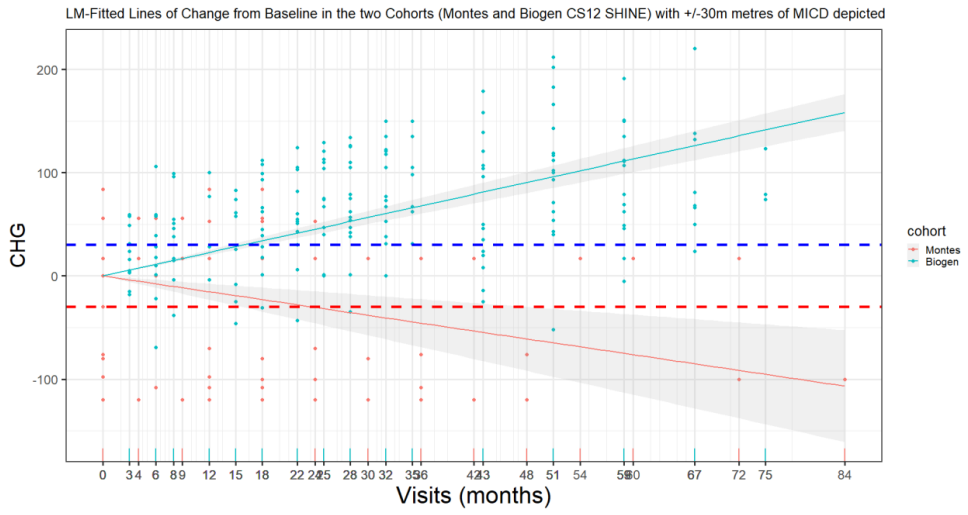


Abbildung 4-147: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC

4.3.2.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es lagen keine Daten zu Subgruppenmerkmalen in den Rohdaten zur natürlichen Verlaufskohorte aus der Publikation von Montes et al. (2018) vor.

4.3.2.3.10 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Indirekter Vergleich)

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 4-396: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Indirekter Vergleich)

Studie	**verfügbare Quellen[a]**		
	Studienbericht **(ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c]** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation** **(ja/nein [Zitat])**
CS12	ja [109]	ja [110]	ja [108]
Montes et al. (2018)	nein	nein	ja [80]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie CHERISH

Für die Nutzenbewertung von Nusinersen als Therapie bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ITT, Typ 2 und 3, ≥ 3 Genkopien) liegt die Phase-III-Studie CHERISH vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerfO des G-BA entspricht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC dargelegt.

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden finalen Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagesicherheit ist durch signifikante Daten dieser Studie belegt. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte weisen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Nusinersen im Vergleich zu BSC eine hohe Validität und Aussagekraft auf und sind geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten. Dies bestätigt bereits der G-BA in der Nutzenbewertung 2017.

4.4.1.2 Beurteilung der Aussagekraft der Studie EMBRACE

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie EMBRACE diente zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen und galt als Auffangstudie.

Die Studie erfüllt die Evidenzstufe Ib gemäß VerfO des G-BA.

Im vorliegenden Dossier wurde die Ergebnisse von Nusinersen gegenüber BSC dargelegt.

Die Darstellung umfasst alle patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant.

Die Studie wird aufgrund der sehr heterogenen Studienpopulation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen. Im vorliegenden Modulteil wurden eine Teilpopulation der SMA Patienten mit späterem Krankheitsbeginn in der Meta-Analyse mit der Studie CHERISH ausgewertet (siehe 4.4.1.3). Eine vollständige Darstellung der Studie EMBRACE findet sich in Modulteil 4 A.1.

4.4.1.3 Beurteilung der Aussagekraft der Meta-Analyse 1 bis 3

Um die Ergebnisse der EMBRACE Studie eindeutig interpretieren und eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten zu können, wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer der EMBRACE Studie je nach Charakteristika mit den Ergebnissen der CHERISH-Studie (1. Meta-Analyse: ITT und 2. Meta-Analyse: Typ 2 SMA) in der Meta-Analyse zusammengefasst. In die Meta-Analysen zwischen der Studie CHERISH und EMBRACE gingen zum einen diejenigen EMBRACE-Patienten mit ein, die den Einschlusskriterien der CHERISH Studie entsprachen. Sie haben 2 oder 3 *SMN2*-Kopien und waren im bei Symptombeginn > 6 Monate alt. Diese Patienten wurde sowohl für die Meta-Analyse im Vergleich mit der ITT- als auch der Typ 2 SMA-Patienten der Studie CHERISH verwendet. Eine dritte Meta-Analyse beinhaltete den Einschluss von EMBRACE- und CHERISH-Patienten nur mit ≥ 3 *SMN2*-Kopien.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Meta-Analyse der Studien CHERISH mit Teilen der Studie EMBRACE der Evidenzstufe Ia. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien als niedrig eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

4.4.1.4 Beurteilung der Aussagekraft der Registerdaten zu Typ 3 SMA und erwachsenen Typ 3 SMA und Typ 4 SMA

Für eine einheitliche und standardisierte Erfassung der motorischen Funktion wurde die Beurteilung des Funktionsstatus in den vorgelegten drei Registern durch eine Standardisierung mittels validierter motorischer Funktionsdiagnostik (wie z.B. HFMSE) einrichtungs- und patientenübergreifend gewährleistet. Dies gewährleistet eine Vergleichbarkeit der Daten der drei Register.

Die Analysen (*standard mixed-effects models (treatment*time interaction)*) basieren auf gemischten linearen Modellen. Lineare gemischte Modelle mit Messwiederholung wurden unter Verwendung von Restricted Maximum Likelihood (REML) durchgeführt. Das Ersetzen fehlender Werte für die unabhängigen Variablen ist bei Verwendung von Modellen mit gemischten Effekten nicht erforderlich. Angesichts der ungleichen Zeitintervalle zwischen den Visiten und des Unterschieds in der Anzahl an Besuchen zwischen den Behandlungsgruppen wurden mehrere Kovarianzstrukturen getestet.

Die Signifikanz von festen Effekten, wie der Studienarm (Prä- und Post-Behandlungsphase), wurde mithilfe von Sensitivitätsanalysen anhand von *piecewise*-linearen gemischten Modellen getestet. Zu den Vorteilen von *piecewise*-linearen gemischten Modellen zählt, dass diese

nichtlineare Funktionen sehr gut modellieren können und somit verschiedene zeitliche Abläufe in Prä- und Post-Behandlungsphasen ermöglichen.

Die in die Datenanalyse eingeflossenen Confounder Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der *SMN2*-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte der jeweiligen Messinstrumente repräsentieren gemäß zwei unabhängigen Experten die relevanten Confounder bei SMA.

4.4.1.5 Beurteilung der Aussagekraft der Daten zu Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich zu natürlicher Verlaufskohorte am 6MWT

Die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten, CS12 Nusinersen-therapierte Patienten und Patienten unter BSC-Therapie aus der Publikation von Montes et al. (2018) wurde mittels PSM-Modell sicher gestellt. Die Faktoren Geschlecht, Alter zu Baseline und der Baselinewert im 6MWT flossen als Charakteristika in das Modell mit ein. Letztlich wurden 13 Paare gematcht.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den indirekten Vergleich als hoch eingestuft. Nichtsdestotrotz sind die Daten und die Analysen mit den damit verbundenen Effekten trotz der geringen Fallzahlen in Anbetracht des Matching-Verfahrens und der Confounder-Adjustierung im gemischten Modell valide. Es zeigt sich demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial der gezeigten Effekte.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie CHERISH

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

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; geringer Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf einen beträchtlicher Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Damit zeigte sich in der Gesamtschau nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Die CHERISH-Studie ist trotz eines späteren Therapieeinsatzes als beispielsweise in der ENDEAR-Studie als versorgungsrelevant anzusehen, da signifikante Vorteile durch eine Nusinersen-Therapie deutlich wurden. In der Auswertung zeigte sich in der ITT-Population ein Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, nachgewiesen anhand der Endpunkte Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung zu Baseline des HFMSE. Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung des PedsQL- und ACEND-Scores, Häufigkeit und Zeit bis Hospitalisierungen, Rate und Zeit bis Gelenkkontrakturen, Rate und Zeit bis zu Pneumonien, sowie der Rate und Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen. Typische Nebenwirkungen einer Lumbalpunktion, wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Erbrechen, konnten ebenfalls beobachtet werden, fallen jedoch in der Regel mild aus.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH für Typ 2 SMA-Patienten

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität, beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität und beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf ein beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit Typ 2 SMA. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Bei Patienten mit Typ 2 SMA zeigte sich ein deutlicher Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf klinisch relevanten bzw. signifikanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung zu Baseline im HFMSE, Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung zu Baseline PedsQL, Veränderung zu Baseline ACEND,

Häufigkeit von Hospitalisierungen, Zeit bis zur Hospitalisierung, Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, dem geringeren Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und Gelenkkontrakturen, sowie (schwerwiegenden) Pneumonien. Es gab früh in der Studie einen vorübergehenden Nachteil in der Kommunikation beim PedsQL. Es wurden ebenfalls die für eine Lumbalpunktion typischen Begleiterscheinungen nachgewiesen, wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Erbrechen, die hier in Regel mild ausfielen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie CHERISH für Typ 3 SMA-Patienten

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse [beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität] gegenüber BSC daher ein **Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit Typ 3 SMA. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Bei Patienten mit Typ 3 SMA zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Nusinersen im Vergleich zu BSC. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf klinisch relevanten bzw. signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität und Lebensqualität mit den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis HFMSE-Responder, Veränderung des HFMSE, Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung des PedsQL-Scores und Veränderung des ACEND. Es ergaben sich keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten unerwünschten Ereignisse.

4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Studie EMBRACE

Es findet aus der heterogen Population der EMBRACE-Studie keine Ableitung des Zusatznutzens statt. Es werden hingegen Patienten mit Charakteristika der späteren SMA in der Meta-Analyse mit den CHERISH-Patienten zusammengefasst.

4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Meta-Analyse 1 bis 3

Schlussfolgerung zur Meta-Analyse 1 und 2

Sowohl in der ITT-Population als auch für Typ 2 SMA zeigten sich in der Meta-Analyse der Studien CHERISH und EMBRACE statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen. In der (milden) SOC „Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Nusinersen, diese SOC beinhaltet typische durch eine LP entstehende unerwünschte Ereignisse. Demgegenüber zeigten sich signifikante Ergebnisse in der Dimension Sicherheit mit einer geringeren Hospitalisierungsrate, verlängerten Zeit bis zur Hospitalisierung, geringeren Rate an schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerten Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender Infektionen und parasitären Erkrankungen. Damit zeigte sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerung zur Meta-Analyse 3

In der Meta-Analyse basierend auf den *SMN2*-Kopien der Studien CHERISH und EMBRACE

zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen. In der SOC (milde) Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Nusinersen, diese SOC beinhaltet typische durch eine LP entstehende unerwünschte Ereignisse. Demgegenüber zeigten sich signifikante Ergebnisse in der Dimension Sicherheit mit einer geringeren Hospitalisierungsrate und verlängerten Zeit bis zur Hospitalisierung, verlängerten Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, geringeren Rate an schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerten Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender Infektionen und parasitären Erkrankungen. Damit zeigte sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse.

4.4.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Registerdaten

Schlussfolgerung zu Typ 3 SMA und erwachsenen Typ 3 SMA und Typ 4 SMA aus Registerdaten

***standard mixed-effects models* gemäß SAP**

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse aus Registerdaten für Typ 3, Typ 4 SMA und adulte SMA-Patienten gegenüber BSC ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.** Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

HFMSE: Nach der Adjustierung gemäß Alter bei Symptombeginn, Geschlecht, Anzahl der SMN2-Kopien, motorische Funktion, Krankheitsdauer, Register, Alter zu Baseline und Baseline Score-Werte gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate des HFMSE-Scores über die Zeit (Typ 3 SMA: $p < 0,0001$ bzw. Erwachsene: $p = 0,0009$). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg, während unbehandelte Patienten eine signifikante Abnahme zeigten. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit dieser Effekte.

RULM: Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg, während unbehandelte Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf zeigten. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit dieser Effekte.

6MWT: Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Änderungsrate im 6MWT über die Zeit vor (Typ 3 SMA: $p = 0,0179$ bzw. Erwachsene $p = 0,0012$). Nusinersen-behandelte Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg, während unbehandelte Erwachsene eine signifikante Abnahme zeigten. Typ 3 SMA-Patienten zeigten eine nummerische Abnahme im 6MWT vor Behandlung.

Wie auch in vielen anderen qualitativ hochwertigen Registern werden unerwünschte Ereignisse nicht standardisiert erhoben und es findet sich keine Anwendung der MedDRA Klassifikation [48]. Die Daten werden dennoch vorgelegt, aber als nicht aussagekräftig bewertet.

Es waren lediglich für 10 BSC-behandelte Typ 3 SMA-Patienten und 344 Nusinersen-behandelte Typ 3-SMA Patienten Einträge zu unerwünschten Ereignissen in den Registern SMArtCARE und ISMAR vorhanden. Die Vergleichsgruppe von 10 Patienten erlitt in der Beobachtungszeit von 11 Monaten kein SAE und kein AE. Patienten unter Nusinersen-Therapie erfuhren basierend auf der Verabreichung via Lumbalpunktion Nebenwirkungen wie das Post-Lumbalpunktion-Syndrom (7 Ereignisse). Es ist gut behandelbar und tritt nur vorrübergehend kurz nach der Behandlung auf. Es zeigte sich letztlich kein Behandlungsunterschied. Es waren lediglich für bis zu 12 BSC-behandelte erwachsene Patienten und bis zu 225 Nusinersen behandelte erwachsene SMA Patienten Einträge zu unerwünschten Ereignissen in den Registern SMArtCARE und ISMAR vorhanden. Erwachsene Patienten unter Nusinersen-Therapie erfuhren ebenfalls basierend auf der Verabreichung via Lumbalpunktion Nebenwirkungen wie das Post-Lumbalpunktion-Syndrom (81 Ereignisse). Es zeigte sich letztlich kein Behandlungsunterschied.

4.4.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Indirekter Vergleich

Schlussfolgerung zu Typ 3 SMA aus indirektem Vergleich zum natürlichen Verlauf

Der Krankheitsverlauf in den beiden Kohorten ist signifikant unterschiedlich. In der BSC-Kohorte ist eine Abnahme, wohingegen in der CS12 Nusinersen-Kohorte eine signifikante Steigerung der Gehstrecke zu beobachten war. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Gesamte Datenlage zu SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2 und 3, ≥ 3 Genkopien)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2 und 3, ≥ 3 Genkopien)

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird daher ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (Typ 2 und 3, ≥ 3 Genkopien) abgeleitet. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Zusammenfassend zeigte sich über die SMA mit späterem Krankheitsbeginn ein Vorteil einer Nusinersen Behandlung im Vergleich zu BSC [ITT: erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität, ein geringer Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit; Typ 2 SMA: beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität und beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit; Typ 3 SMA: beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität]. Diese Hinweise auf einen Zusatznutzen werden durch das Ergebnis der Meta-Analysen der CHERISH und EMBRACE-Teilpopulation bestätigt, wo sich basierend auf signifikanten Ergebnissen in der Dimension Sicherheit ein positiver Effekt einer Nusinersen-Therapie zeigte.

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 4-397: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ITT, Typ 2 SMA, Typ 3 SMA, Adulte aus CHERISH, Register, indirekter Vergleich)	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche basierend auf RCTs durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Typ 3 SMA-Patienten werden Daten aus der randomisierten, kontrollierten Studie CHERISH vorgelegt. Um diese Date weiter zu untermauern, werden ebenfalls Daten aus einem indirekten Vergleich und einer Registerstudie vorgelegt. Zudem wird der Zusatznutzen von Nusinersen für die adulte SMA-Population anhand von Registerdaten erstmals vorgelegt.

Indirekter Vergleich ab Abschnitt 4.3.2.3.6

Die Studie CS12 lieferte bereits bei der Zulassung supportive Daten. Anhand einer systematischen Recherche konnte als einzige Quelle zum natürlichen Verlauf im Hinblick auf patientenindividuelle Daten die Publikation von Montes et al. (2018) identifiziert werden. Diese diente zum indirekten Vergleich im 6MWT der CS12-Studie. Anhand des PSM-Matching-

Verfahrens und der Confounder-Adjustierung im gemischten Modell wurde eine valide Analysemethode vorgelegt, um die daraus resultierenden Effekte als aussagekräftig und relevant für die Nutzenbewertung zu betrachten. Evidenz für die motorische Entwicklung gemessen anhand des 6MWT liegt nur aus diesem indirekten Vergleich vor und wurde nicht innerhalb des Studienprogramms von Nusinersen erzeugt.

Registerdaten ab Abschnitt 4.3.2.3.1

Um eine Datenbasis für die durch den G-BA per Beschluss geforderte Patientenpopulation der Typ 3 und Erwachsenen (nicht Teil der Zulassungsstudien) zu generieren, wurde auf Registerdaten aus drei europäischen Registern zurückgegriffen. Es handelt sich um prospektive Register. Patienten mit einer bestätigten SMA-Diagnose können eingeschlossen werden. Der Studieneinschluss ist unabhängig von der Behandlung. Es handelt sich somit um Indikationsregister.

Die Analyse der Registerdaten aus den drei qualitativ hochwertigen SMA-Registern beruht auf einem präspezifizierten statistischen Analyseplan mit ebenfalls valider Confounder-Adjustierung. Die gezeigten Effekte sind aussagekräftig und relevant für die Nutzenbewertung.

Fazit

Zwar haben Daten aus nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien naturgemäß eine geringere Validität und Ergebnissicherheit als RCTs, allerdings können in einer sehr seltenen Erkrankung wie der SMA mit kleinen Stichproben zusätzliche Daten aus Studien mit geringerem Evidenzgrad im Kontext der Gesamtdatenlage durchaus helfen, die beobachteten Effekte zu unterstützen bzw. zusätzliche Informationen zu liefern.

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[18], Molenberghs 2010[19]). 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[20]) 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[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza Stand: August 2019.

2. European Medicines Agency (EMA) 2017. European public assessment report (EPAR) for Spinraza.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss nach § 35a SGB V – Nusinersen.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Nusinersen (Spinraza) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nusinersen.

6. Darras, B. T. 2015. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am,* 62**,** 743-66.

7. Sansone, V. A., Racca, F., Ottonello, G., Vianello, A., Berardinelli, A., Crescimanno, G. & Casiraghi, J. L. 2015. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscular disorders : NMD,* 25**,** 979-89.

8. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology,* 22**,** 1027-49.

9. Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M. J. & Mendoza-Ferreira, N. 2020. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annual review of genomics and human genetics*.

10. Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., Haberlova, J., Kostera-Pruszczyk, A., Mercuri, E., van der Pol, W. L., Quijano-Roy, S., Sejersen, T., Tizzano, E. F., Ziegler, A., Servais, L. & Muntoni, F. 2020. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online].

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0 [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

13. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Crawford, T. O., Simard, L. R., Reyna, S. P., Krosschell, K. J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M. K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T. W., Sorenson, S. L., Maczulski, J. A., Bromberg, M. B., Chan, G. M. & Kissel, J. T. 2010. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS one,* 5**,** e12140.

14. Coratti, G., Messina, S., Lucibello, S., Pera, M. C., Montes, J., Pasternak, A., Stat, F. B., Escudero, J. E., Mazzone, E. S. & Mayhew, A. 2020. Clinical variability in spinal muscular atrophy type III. *Annals of neurology*.

15. World Health Organization (WHO) 2006. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement,* 450**,** 86-95.

16. Wijnhoven, T. M., de Onis, M., Onyango, A. W., Wang, T., Bjoerneboe, G. E., Bhandari, N., Lartey, A. & al Rashidi, B. 2004. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food and nutrition bulletin,* 25**,** S37-45.

17. Matsumoto, H., Clayton-Krasinski, D. A., Klinge, S. A., Gomez, J. A., Booker, W. A., Hyman, J. E., Roye, D. P., Jr. & Vitale, M. G. 2011. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease. *Journal of pediatric orthopedics,* 31**,** 284-92.

18. Dunaway, S., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koo, B., Marra, J., De Vivo, D. C., Hynan, L. S., Iannaccone, S. T. & Kaufmann, P. 2010. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular disorders : NMD,* 20**,** 162-5.

19. Iannaccone, S. T., Hynan, L. S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C. A. & Varni, J. W. 2009. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular disorders : NMD,* 19**,** 805-12.

20. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2018. Studienbericht CHERISH (CS4).

21. Ellenby, M. S., Tegtmeyer, K., Lai, S. & Braner, D. A. 2006. Lumbar puncture. *New England Journal of Medicine,* 355.

22. Morgenlander, J. C. 1994. Lumbar puncture and CSF examination: answers to three commonly asked questions. *Postgraduate medicine,* 95**,** 125-31.

23. Kleist, P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen![Caution with subgroup analyses!]. Schweiz Med Forum, 2007. 794-9.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2020-B-157.

25. Pechmann, A., König, K., Bernert, G., Schachtrup, K., Schara, U., Schorling, D., Schwersenz, I., Stein, S., Tassoni, A., Vogt, S., Walter, M. C., Lochmüller, H. & Kirschner, J. 2019. SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet journal of rare diseases,* 14**,** 18.

26. Deutsches Register Klinischer Studien 2020. Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: The SMArtCARE Database, DRKS00012699.

27. Register ISMAR USA 2019. International SMA Consortium Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (iSMAC SMA Registry) [Online]. Verfügbar unter: https://www.nemours.org/pediatric-research/clinicaltrials/neurology-1238325.html.

28. Mercuri, E., Finkel, R., Scoto, M., Hall, S., Eaton, S., Rashid, A., Balashkina, J., Coratti, G., Pera, M. C., Samsuddin, S., Civitello, M., Muntoni, F. & i, S. G. 2019. Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*.

29. Register ISMAR Großbritannien 2019. Regsiter SMA REACH UK [Online]. Verfügbar unter: http://www.smareachuk.org/.

30. SMArtCARE registry operator 2020. Quality criteria of registries for German HTA process: SMArtCARE.

31. ISMAR registry operator 2020. Quality criteria of registries for German HTA process: ISMAR.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

33. CuidAME registry operator 2020. Quality criteria of registries for German HTA process: CuidAME.

34. SMArtCARE registry operator 2017. Registerprotokoll: Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: The SMArtCARE Database.

35. ISMAR registry operator 2019. Registerprotokoll: International SMA Consortium datasets - Preliminary analysis instructions V2.

36. CuidAME registry operator 2019. Registerprotokoll: Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy in Spain in a nationwide Registry.

37. Biogen GmbH 2020. Statistischer Analyseplan SMA Registries.

38. Darras, B., Markowitz, J., Monani, U. & De Vivo, D. 2015. Chapter 8 - Spinal Muscular Atrophies. *In:* Vivo BTD (ed.) *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence (Second Edition).* San Diego: Academic Press.

39. Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F., Mercuri, E. & Group, E. S. W. S. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD,* 25**,** 593-602.

40. Rudnik-Schoneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J. & Zerres, K. 2001. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *Eur Neurol,* 45**,** 174-81.

41. Kaufmann, P., McDermott, M. P., Darras, B. T., Finkel, R. S., Sproule, D. M., Kang, P. B., Oskoui, M., Constantinescu, A., Gooch, C. L., Foley, A. R., Yang, M. L., Tawil, R., Chung, W. K., Martens, W. B., Montes, J., Battista, V., O'Hagen, J., Dunaway, S., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Glanzman, A. M., Benton, M., Ryan, P. A., Punyanitya, M., Montgomery, M. J., Marra, J., Koo, B., De Vivo, D. C., Muscle Study, G. & Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular, A. 2012. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology,* 79**,** 1889-97.

42. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. 2015. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve,* 51**,** 157-67.

43. Cusco, I., Barcelo, M. J., Rojas-Garcia, R., Illa, I., Gamez, J., Cervera, C., Pou, A., Izquierdo, G., Baiget, M. & Tizzano, E. F. 2006. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol,* 253**,** 21-5.

44. Watihayati, M. S., Fatemeh, H., Marini, M., Atif, A. B., Zahiruddin, W. M., Sasongko, T. H., Tang, T. H., Zabidi-Hussin, Z. A., Nishio, H. & Zilfalil, B. A. 2009. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain Dev,* 31**,** 42-5.

45. Qu, Y. J., Ge, X. S., Bai, J. L., Wang, L. W., Cao, Y. Y., Lu, Y. Y., Jin, Y. W., Wang, H. & Song, F. 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**,** 429-36.

46. University of Genoa 2020. Registry analyses in spinal muscle atrophy type 3 and adults.

47. Walter, M. C., Wenninger, S., Thiele, S., Stauber, J., Hiebeler, M., Greckl, E., Stahl, K., Pechmann, A., Lochmüller, H., Kirschner, J. & Schoser, B. 2019. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *Journal of Neuromuscular Diseases,* 6**,** 453-65.

48. Haberkamp M 2020. Workshop on the draft guideline on registry-based studies [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-26-regulators-example-ms-registry-vmarion-haberkamp_en.pdf.

49. Matsuzawa, J., Matsui, M., Konishi, T., Noguchi, K., Gur, R. C., Bilker, W. & Miyawaki, T. 2001. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral cortex,* 11**,** 335-42.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2016-B-174.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2018-B-262.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2020-B-008.

53. Biogen Inc. 2017. Studienprotokoll EMBRACE (232SM202).

54. Biogen Inc. 2017. Statistischer Analyseplan EMBRACE (232SM202).

55. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2014. Studienprotokoll CHERISH.

56. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistischer Analyseplan CHERISH.

57. O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & De Vivo, D. C. 2007. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders : NMD,* 17**,** 693-7.

58. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Dunaway, S., Salazar, R., Pasternak, A., Quigley, J., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Messina, S., Sframeli, M., Vita, G. L., D'Amico, A., van den Hauwe, M., Sivo, S., Goemans, N., Kaufmann, P., Darras, B. T., Bertini, E., Muntoni, F. & De Vivo, D. C. 2016. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 126-31.

59. Montes, J., Glanzman, A. M., Mazzone, E. S., Martens, W. B., Dunaway, S., Pasternak, A., Riley, S. O., Quigley, J., Pandya, S., De Vivo, D. C., Kaufmann, P., Chiriboga, C. A., Finkel, R. S., Tennekoon, G. I., Darras, B. T., Pane, M., Mercuri, E. & McDermott, M. P. 2015. Spinal muscular atrophy functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve,* 52**,** 942-7.

60. Glanzman, A. M., O'Hagen, J. M., McDermott, M. P., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Montes, J., Dunaway, S., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2011. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of child neurology,* 26**,** 1499-507.

61. Krosschell, K. J., Maczulski, J. A., Crawford, T. O., Scott, C. & Swoboda, K. J. 2006. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 16**,** 417-26.

62. Pera, M. C., Coratti, G., Forcina, N., Mazzone, E. S., Scoto, M., Montes, J., Pasternak, A., Mayhew, A., Messina, S., Sframeli, M., Main, M., Lofra, R. M., Duong, T., Ramsey, D., Dunaway, S., Salazar, R., Fanelli, L., Civitello, M., de Sanctis, R., Antonaci, L., Lapenta, L., Lucibello, S., Pane, M., Day, J., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Muntoni, F., Finkel, R. & Mercuri, E. 2017. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC neurology,* 17**,** 39.

63. Mazzone, E. S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J. W., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2016. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & nerve.*

64. Mazzone, E., Bianco, F., Martinelli, D., Glanzman, A. M., Messina, S., De Sanctis, R., Main, M., Eagle, M., Florence, J., Krosschell, K., Vasco, G., Pelliccioni, M., Lombardo, M., Pane, M., Finkel, R., Muntoni, F., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscular disorders : NMD,* 21**,** 406-12.

65. Meyer, T. & Spittel, S. 2020. Nusinersen-Anwendungsstudie: Behandlungsziele, Symptomverlauf und Therapiezufriedenheit bei Patienten mit 5q-SMA im Erwachsenenalter, die eine Nusinersen-Therapie erhalten haben.

66. Mazzone, E., Vasco, G., Sormani, M. P., Torrente, Y., Berardinelli, A., Messina, S., D'Amico, A., Doglio, L., Politano, L., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Bonfiglio, S., Zucchini, E., De Sanctis, R., Scutifero, M., Bianco, F., Rossi, F., Motta, M. C., Sacco, A., Donati, M. A., Mongini, T., Pini, A., Battini, R., Pegoraro, E., Pane, M., Gasperini, S., Previtali, S., Napolitano, S., Martinelli, D., Bruno, C., Vita, G., Comi, G., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology,* 77**,** 250-6.

67. Wokke, J. H., Escolar, D. M., Pestronk, A., Jaffe, K. M., Carter, G. T., van den Berg, L. H., Florence, J. M., Mayhew, J., Skrinar, A., Corzo, D. & Laforet, P. 2008. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle & nerve,* 38**,** 1236-45.

68. Dunaway Young, S., Montes, J., Kramer, S. S., Marra, J., Salazar, R., Cruz, R., Chiriboga, C. A., Garber, C. E. & De Vivo, D. C. 2016. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve,* 54**,** 836-42.

69. Montes, J., McDermott, M. P., Martens, W. B., Dunaway, S., Glanzman, A. M., Riley, S., Quigley, J., Montgomery, M. J., Sproule, D., Tawil, R., Chung, W. K., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Kaufmann, P., Finkel, R. S., Muscle Study, G. & the Pediatric Neuromuscular Clinical Research, N. 2010. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology,* 74**,** 833-8.

70. de Groot, I. J., Voet, N. B., van Middendorp, H., Knoop, H. J., Rahbek, J. & van Engelen, B. G. 2013. 184th ENMC International Workshop: pain and fatigue in

neuromuscular disorders: 20-22 May 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD,* 23**,** 1028-32.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Vestronidase alfa.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Velmanase alfa.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Burosumab.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Elosulfase alfa.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Ataluren.

76. Varni, J. W., Seid, M. & Rode, C. A. 1999. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care,* 37**,** 126-39.

77. 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.

78. SMA-Patientenregister-Newsletter 2017. Ausgabe Nr. 07.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenberwertung Lumacaftor/Ivacaftor [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1401/2016-06-02_AM-RL-XII_Lmacaftor-Ivacaftor_D-204_Addendum.pdf.

80. Montes, J., McDermott, M. P., Mirek, E., Mazzone, E. S., Main, M., Glanzman, A. M., Duong, T., Young, S. D., Salazar, R., Pasternak, A., Gee, R., De Sanctis, R., Coratti, G., Forcina, N., Fanelli, L., Ramsey, D., Milev, E., Civitello, M., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Day, J. W., Tennekoon, G., Finkel, R. S., Darras, B. T., Muntoni, F., De Vivo, D. C. & Mercuri, E. 2018. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PloS one,* 13**,** e0199657.

81. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E. & et al. 2017. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England journal of medicine,* 377**,** 1723-32.

82. Pane, M., Coratti, G., Sansone, V. A., Messina, S., Bruno, C., Catteruccia, M., Sframeli, M., Albamonte, E., Pedemonte, M., D'Amico, A., Bravetti, C., Berti, B., Brigati, G., Tacchetti, P., Salmin, F., de Sanctis, R., Lucibello, S., Piastra, M., Genovese, O., Bertini, E., Vita, G., Tiziano, F. D. & Mercuri, E. 2019. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Annals of neurology*, 86**,** 443-51.

83. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, S. T., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Saito, K. & et al. 2018. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England journal of medicine*, 378**,** 625-35.

84. Clinicaltrials-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074.

85. EU-CTR-Registereintrag Isis Pharmaceuticals, I. 2014. EudraCT Number: 2013-004422-29; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/DE.

86. ICTRP-Registereintrag NCT02193074 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074.

87. ICTRP-Registereintrag Drks00009141 2016. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). http://www.drks.de/DRKS00009141.

88. Clinicaltrials-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537.

89. ICTRP-Registereintrag NCT02292537 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292537.

90. EU-CTR-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. EudraCT Number: 2014-001947-18; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal MuscularAtrophy (CHERISH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001947-18/DE.

91. Clinicaltrials-Registereintrag 2015. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759.

92. EU-CTR-Registereintrag 2015. EudraCT Number: 2014-003657-33; 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/DE.

93. ICTRP-Registereintrag 2015. Euctr2014-003657-33-De; A Study to assess the safety and tolerability of ISIS 396443 in participants with spinal muscular atrophy (SMA) (EMBRACE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33.

94. Biogen GmbH 2017. Dossier zum Wirkstoff Nusinersen, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294).

95. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht ENDEAR (CS3B).

96. Biogen Inc. 2019. Studienbericht EMBRACE (232SM202).

97. Biogen Inc. 2017. Studienbericht EMBRACE (232SM202).

98. Thomas, N. H. & Dubowitz, V. 1994. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 4**,** 497-502.

99. Pechmann, A., Schara, U., Walter, M. C., Schwersenz, I., Lochmiiller, H., Bernert, G. & Kirschner, J. 2018. Smartcare: longitudinal data collection of patients with spinal muscular atrophy in german-speaking countries. *Neuropediatrics,* 49.

100. Scoto, M., Muntoni, F., Hall, S., Eaton, S., Rashid, A., Avendano, J., Samsuddin, S., Balashkina, J., Finkel, R. & Mercuri, E. 2019. P.399The international spinal muscular atrophy (SMA) registry: longitudinal collection and refinement of outcome measures for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders,* 29**,** S198.

101. ICTRP-Registereintrag: Universitätsklinikum Freiburg Zentrum für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen 2018. Drks00012699: Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: The SMArtCARE Database. http://www.drks.de/DRKS00012699.

102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussesüber die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie.

103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen.

104. Hagenacker, T., Wurster, C. D., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Weiler, M., Ziegler, A., Kuttler, J. & Koch, J. C. 2020. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology,* 19**,** 317-25.

105. Elsheikh, B., King, W., Peng, J., Swoboda, K. J., Reyna, S. P., LaSalle, B., Prior, T. W., Arnold, W. D., Kissel, J. T. & Kolb, S. J. 2020. Outcome measures in a cohort of ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve,* 61**,** 187-91.

106. Claborn, M. K., Stevens, D. L., Walker, C. K. & Gildon, B. L. 2019. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Annals of Pharmacotherapy,* 53**,** 61-9.

107. Maggi, L., Bello, L., Bonanno, S., Govoni, A., Caponnetto, C., Passamano, L., Grandis, M., Trojsi, F., Cerri, F. & Ferraro, M. 2020. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,* 91**,** 1166-74.

108. Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Iannaccone, S. T., Swoboda, K. J., Montes, J., Mignon, L., Xia, S., Bennett, C. F., Bishop, K. M., Shefner, J. M., Green, A. M., Sun, P., Bhan, I., Gheuens, S., Schneider, E., Farwell, W. & De Vivo, D. C. 2019. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology,* 92**,** e2492-e506.

109. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht CS12.

110. Clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791?term=NCT02052791&draw=2&rank=1.

111. Benchimol, E. I., Smeeth, L., Guttmann, A., Harron, K., Moher, D., Petersen, I., Sorensen, H. T., von Elm, E., Langan, S. M. & Committee, R. W. 2015. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med,* 12**,** e1001885.

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[22]] – 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

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Einschränkung

Zeile	Suche	Treffer
#1	Nusinersen.af.	311
#2	(Spinraza or "ISIS 396443" or "ISIS-SMN" or "IONIS-SMN" or BIIB058).af.	86
#6	#1 or #2	325

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	15.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]

Zeile	Suche	Treffer
#1	Nusinersen	36
#2	Spinraza OR "ISIS 396443" OR "ISIS-SMN" OR "IONIS-SMN" OR BIIB058	12
#5	#1 OR #2	39

All results	42
Cochrane Reviews	3
Cochrane Protocols	0
Trials	39
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	EMBASE
Datum der Suche	15.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Einschränkung

Zeile	Suche	Treffer
#1	'Nusinersen'/exp	738
#2	Nusinersen	789
#3	spinraza OR 'isis 396443' OR 'isis-smn' OR 'ionis-smn' OR biib058	204
#12	#1 OR #2 OR #3	803

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

Für die Suche nach Studienregistern wurde die erste Recherche 2019 durchgeführt und aktuell mit einem Update ergänzt. Die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde auf Basis der Update-Recherche vom 16.09.2020 durchgeführt.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	04.11.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	"Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]	4787
#2	"Spinal muscular atrophy"[tiab] OR SMA[tiab]	22005
#3	#1 OR #2	23793
#4	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh]	1916366
#5	"natural history"[tiab] OR cohort[tiab] OR database[tiab] OR registry[tiab] OR longitudinal[tiab] OR observational[tiab] OR retrospective[tiab]	1515624
#6	#4 OR #5	2710603
#7	#3 AND #6	2015

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	exp Muscular Atrophy, Spinal/	5107
#2	("Spinal muscular atrophy" or SMA).mp	24379
#3	#1 or #2	26261
#4	exp Cohort Studies/	2030909
#5	exp Retrospective Studies/	838578
#6	exp Longitudinal Studies/	137504
#7	("natural history" or cohort or database or registry or longitudinal or observational or retrospective).mp	2201840
#8	#4 or #5 or #6 #or #7	2930265
#9	#3 AND #8	2292

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	04.11.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur Treffer aus der Kategorie "Trials"

Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	72
#2	"Spinal muscular atrophy":ti,ab,kw OR SMA:ti,ab,kw	751
#3	#1 OR #2	774
#4	"natural history":ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR database:ti,ab,kw OR registry:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw	129515
#5	#3 AND #4	98

All results	98
Cochrane Reviews	2
Cochrane Protocols	0
Trials	96
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	16.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur Treffer aus der Kategorie "Trials"

Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	88
#2	"Spinal muscular atrophy":ti,ab,kw OR SMA:ti,ab,kw	777
#3	#1 OR #2	805
#4	"natural history":ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR database:ti,ab,kw OR registry:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw	124329
#5	#3 AND #4	88

All results	88
Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	87
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	EMBASE
Datum der Suche	04.11.2019
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	spinal muscular atrophy'/mj	4085
#2	spinal muscular atrophy':ti,ab,kw	6576
#3	#1 OR #2	8179
#4	"natural history":ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR database:ti,ab,kw OR registry:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw	2379519
#5	#3 AND #4	800

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	EMBASE
Datum der Suche	16.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Kein Filter

Zeile	Suche	Treffer
#1	spinal muscular atrophy'/mj	4382
#2	spinal muscular atrophy':ti,ab,kw	7224
#3	#1 OR #2	7964
#4	"natural history":ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR database:ti,ab,kw OR registry:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw	2607862
#5	#3 AND #4	989

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/search/advanced
Datum der Suche	15.09.2020
Suchstrategie	**Intervention:** Nusinersen OR Spinraza "ISIS 396443" OR "ISIS-SMN" OR "IONIS-SMN" OR BIIB058 **Study type:** Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	14

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.09.2020
Suchstrategie	Nusinersen OR Spinraza OR "ISIS 396443" OR "ISIS-SMN" OR "IONIS-SMN" OR BIIB058
Treffer	11

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.09.2020
Suchstrategie	Nusinersen OR Spinraza OR "ISIS 396443" OR "ISIS-SMN" OR "IONIS-SMN" OR BIIB058
Treffer	54 Einträge für 26 Studien

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 (Register)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	26.09.2020
Suchstrategie	Condition or diesease: Spinal Muscular Atrophy Study type: Patient registries
Treffer	11

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.09.2020
Suchstrategie	(spinal muscular atrophy) AND regist*
Treffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2020
Suchstrategie	(spinal muscular atrophy) AND regist*
Treffer	12

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

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen (Register)

Nummer	Publikation	Ausschluss-grund
1	Alvarez, K., Suarez, B., Palomino, M. A., Hervias, C., Calcagno, G., Martinez-Jalilie, M., Lozano-Arango, A., Lillo, S., Haro, M., Cortes, F., Pantoja, S., Chahin, A., Orellana, P., Bevilacqua, J. A., Bertini, E. & Castiglioni, C. 2019. Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. Arquivos de neuro-psiquiatria, 77, 470-7.	A1, A8
2	Ambrosini, A., Calabrese, D., Avato, F. M., Catania, F., Cavaletti, G., Pera, M. C., Toscano, A., Vita, G., Monaco, L. & Pareyson, D. 2018. The Italian neuromuscular registry: a coordinated platform where patient organizations and clinicians collaborate for data collection and multiple usage. Orphanet journal of rare diseases, 13, 176.	A1, A8
3	Aydin, G., Bulut, N., Gürbüz, I. A., Yilmaz, Ö. & Karaduman, A. 2018. Profile of patients with spinal muscular atrophy in Turkey: An analyze from KUKAS Registry System. Acta Myologica, 37, 182.	A1, A8
4	Bladen, C. L., Thompson, R., Jackson, J. M., Garland, C., Wegel, C., Ambrosini, A., Pisano, P., Walter, M. C., Schreiber, O., Lusakowska, A., Jedrzejowska, M., Kostera-Pruszczyk, A., van der Pol, L., Wadman, R. I., Gredal, O., Karaduman, A., Topaloglu, H., Yilmaz, O., Matyushenko, V., Rasic, V. M., Kosac, A., Karcagi, V., Garami, M., Herczegfalvi, A., Monges, S., Moresco, A., Chertkoff, L., Chamova, T., Guergueltcheva, V., Butoianu, N., Craiu, D., Korngut, L., Campbell, C., Haberlova, J., Strenkova, J., Alejandro, M., Jimenez, A., Ortiz, G. G., Enriquez, G. V., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Dawkins, H., Youngs, L., Lahdetie, J., Angelkova, N., Saugier-Veber, P., Cuisset, J. M., Bloetzer, C., Jeannet, P. Y., Klein, A., Nascimento, A., Tizzano, E., Salgado, D., Mercuri, E., Sejersen, T., Kirschner, J., Rafferty, K., Straub, V., Bushby, K., Verschuuren, J.,	A1, A8

	Beroud, C. & Lochmuller, H. 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, 152-63.	
5	Drausnik, Z., Cerovecki, I., Stefancic, V., Mihel, S., Stevanovic, R., Barisic, N., Matkovic, H., Melsa, M., Miric, M., Pjevac, N. & Benjak, T. 2019. The prevalence of muscular dystrophy and spinal muscular atrophy in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J, 60, 488-93.	A1, A8
6	Finkel, R. S., Day, J. W., De Vivo, D. C., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F., Shieh, P. B., Tizzano, E., Desguerre, I., Quijano-Roy, S., Saito, K., Droege, M., Dabbous, O., Khan, F., Renault, L., Anderson, F. A. & Servais, L. 2020. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. Journal of neuromuscular diseases, 7, 145-52.	A1, A8
7	Finkel, R. S., Day, J. W., De Vivo, D. C., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F., Shieh, P. B., Tizzano, E., Desguerre, I., Quijano-Roy, S., Saito, K., Droege, M., Dabbous, O., Shah, A., Khan, F., Anderson, F. A. & Servais, L. 2020. Descriptive analysis of varying real-world treatment patterns and outcomes in patients with spinal muscular atrophy collected from the RESTORE registry. European Journal of Neurology, 27, 620-1.	A1, A8
8	Hammond, E. L., Youngs, L., Bellgard, M. & Dawkins, H. 2012. Australasian neuromuscular disease registry. Neuromuscular Disorders, 22, 881.	A1, A8
9	Hodgkinson, V., Lounsberry, J., Bourque, P., D'Anjou, G., Dojeiji, S., Mah, J., McAdam, L., McCormick, A., McMillan, H., Poulin, C., Selby, K., Shoesmith, C., Simard, L., Vajsar, J., Chardon, J. W., MacKenzie, A., Campbell, C., Oskoui, M. & Korngut, L. 2017. Spinal muscular atrophy in Canada: Findings from the Canadian neuromuscular disease registry. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 26, 284-5.	A1, A8
10	Hodgkinson, V., Lounsberry, J., M'Dahoma, S., Russell, A., Benstead, T., Brais, B., Campbell, C., Johnston, W., Lochmuller, H., McCormick, A., Nguyen, C. T., O'Ferrall, E., Oskoui, M., Briemberg, H., Bourque, P., Botez, S., Cashman, N., Chapman, K., Chrestian, N., Crone, M., Dobrowolski, P., Dojeiji, S., Dowling, J. J., Dupre, N., Genge, A., Gonorazky, H., Grant, I., Hasal, S., Izenberg, A., Kalra, S., Katzberg, H., Krieger, C., Leung, E., Linassi, G., Mackenzie, A., Mah, J. K., Marrero, A., Massie, R., Matte, G., McAdam, L., McMillan, H., Melanson, M., Mezei, M. M., O'Connell, C., Pfeffer, G., Phan, C., Plamondon, S., Poulin, C., Rodrigue, X., Schellenberg, K., Selby, K., Sheriko, J., Shoesmith, C., Smith, G., Taillon, M., Taylor, S., Venance, S., Warman-Chardon, J., Worley, S., Zinman, L. & Korngut, L. 2020. The Canadian Neuromuscular Disease Registry 2010-2019: A Decade of Facilitating Clinical Research Through a Nationwide, Pan-Neuromuscular Disease Registry. Journal of neuromuscular diseases, 31, 31.	A1, A8
11	Hodgkinson, V., Oskoui, M., Lounsberry, J., M'Dahoma, S., Butler, E., Campbell, C., MacKenzie, A., McMillan, H., Simard, L., Vajsar, J., Brais, B., Chapman, K., Chrestian, N., Crone, M., Dobrowolski, P., Dojeiji, S., Dowling, J. J., Dupré, N., Genge, A., Gonorazky, H., Hasal, S., Izenberg, A., Johnston, W., Leung, E., Lochmüller, H., Mah, J. K., Marerro, A., Massie R, R., McAdam, L., McCormick, A., Melanson, M., Mezei, M. M., Nguyen, C. T. E., O'Connell, C., O'Ferrall, E., Pfeffer, G., Phan, C., Plamondon, S., Poulin, C., Rodrigue, X., Schellenberg, K., Selby, K., Sheriko, J., Shoesmith, C., Smith, G., Taillon, M., Taylor, S., Warman, J., Worley, S. & Korngut, L. 2020. A national spinal muscular atrophy registry for real world evidence. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 1-18.	A1, A8
12	Jones, C. C., Eaton, S., Li, L., Wang, N., Cwik, V., Cook, S. F., Gheuens, S. &	A1, A8

	Dilley, A. 2017. The muscular dystrophy association (MDA) U.S. Neuromuscular Disease (NMD) Registry: Initial data on patients with spinal muscular atrophy (SMA). Neurology, 88.	
13	Konig, K., Pechmann, A., Thiele, S., Walter, M. C., Schorling, D., Tassoni, A., Lochmuller, H., Muller-Reible, C. & Kirschner, J. 2019. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet journal of rare diseases, 14, 152.	A1, A8
14	Lochmüller, H. 2009. The TREAT-NMD patient registries for spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Developmental Medicine and Child Neurology, 51, 6-7.	A1, A8
15	Longinetti, E., Regodon Wallin, A., Samuelsson, K., Press, R., Zachau, A., Ronnevi, L. O., Kierkegaard, M., Andersen, P. M., Hillert, J., Fang, F. & Ingre, C. 2018. The Swedish motor neuron disease quality registry. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration, 19, 528-37.	A1, A8
16	Lusakowska, A., Kaminska, A., Dziala, P., Janiszewska, K., Grochowski, P. & Kostera-Pruszczyk, A. 2019. P.391The role of registry in care and treatment of rare disorders: Polish registry of SMA patients. Neuromuscular Disorders, 29, S195-S6.	A1, A8
17	Murphy, L., Bullivant, J. & Marini-Bettolo, C. 2019. UK spinal muscular atrophy registry. Journal of Neuromuscular Diseases, 6, S58.	A1, A8
18	Nct 2017. European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03339830.	A1, A8
19	Rodrigues, M., Hammond-Tooke, G., Kidd, A., Love, D., Patel, R., Dawkins, H., Bellgard, M. & Roxburgh, R. 2012. The New Zealand neuromuscular disease registry. Journal of Clinical Neuroscience, 19, 1749-50.	A1, A8
20	Servais, L., Day, J., De Vivo, D., Kirschner, J., Mercuri, E., Muntoni, F., Shieh, P., Tizzano, E., Droege, M., Dabbous, O., Khan, F., Anderson, F. & Finkel, R. 2019. REGISTRIES: P.388The RESTORE registry: a resource for measuring and improving spinal muscular atrophy (SMA) outcomes. Neuromuscular Disorders, 29, S195.	A1, A8
21	Strenková, J., Voháňka, S., Haberlová, J., Junkerová, J., Mazanec, R., Mrázová, L., Parmová, O., Ridzoň, P., Staněk, J., Šišková, D., Vondráček, P., Brabec, P. & Šnajdrová, L. 2014. REaDY - Czech registry of muscular dystrophies. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie, 77, 230-4.	A1, A8
22	Vohanka, S., Parmova, O., Mazanec, R., Vondracek, P., Mrazova, L., Haberlova, J., Brazdilova, M., Strenkova, J. & Brabec, P. 2014. Czech national registries of hereditary neuromuscular disorders. Neuromuscular Disorders, 24, 892.	A1, A8
23	Wei, Y., McCormick, A., MacKenzie, A., O'Ferrall, E., Venance, S., Mah, J. K., Selby, K., McMillan, H. J., Smith, G., Oskoui, M., Hogan, G., McAdam, L., Mabaya, G., Hodgkinson, V., Lounsberry, J., Korngut, L. & Campbell, C. 2018. The Canadian Neuromuscular Disease Registry: Connecting patients to national and international research opportunities. Paediatrics & child health, 23, 20-6.	A1, A8

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct01494701	An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494701	A5
2	Nct01703988	An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703988	A5
3	Nct01780246	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780246	A5
4	Nct01839656	A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839656	A5
5	Nct02292537	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537	Einge-schlossen: CHERISH

6	Nct02052791	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052791	A5
7	Nct02193074	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074	Einge-schlossen: ENDEAR
8	Nct02386553	A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553	A5
9	Nct02462759	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462759	Einge-schlossen: EMBRACE
10	Nct02594124	A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124	A5
11	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566	A3, A6
12	Nct04488133	A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec-xioi	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488133	A1
13	Nct04050852	Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050852	A5
14	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987	A5
EU-CTR					
1	2014-002098-12	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=	A5

		Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA		eudract_number:2014-002098-12	
2	2014-003657-33	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 w	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	Einge-schlossen: EMBRACE
3	2015-001870-16	An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	A5
4	2019-002663-10	Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10	A3
5	2014-001947-18	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18	Einge-schlossen: CHERISH
6	2017-000327-27	An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27	A5
7	2017-000621-12	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	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12	A5
8	2013-004422-29	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	Einge-schlossen: ENDEAR

		Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Mus			
9	2016-004184-39	An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Ro7034067 in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-00A54184-39	A2
10	2014-002053-19	An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	A2
11	2018-004383-65	Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	A2
ICTRP					
1	Nct01494701	An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01494701	A5
2	Nct01703988	An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988	A5
3	Nct01780246	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246	A5
4	Nct01839656	A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839656	A5
5	Nct02052791	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791	A5

		396443-CS10 (NCT01780246)			
6	Nct02193074	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074	Einge-schlossen: ENDEAR
7	Nct02292537	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537	Einge-schlossen: CHERISH
8	Nct02594124	A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies.	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124	A5
9	Nct02386553	A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553	A5
10	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566	A3
11	Nct04317794	Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794	A3
12	Nct04488133	A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec-xioi	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133	A1
13	Nct04419233	Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419233	A3
14	Nct04404764	Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764	A3
15	Drks00015702	Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen	2018	http://www.drks.de/DRKS00015702	A3
16	Drks00011547	Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset	2017	http://www.drks.de/DRKS00011547	A3

		spinal muscular atrophy (SMA)			
17	Nct03878030	Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030	A3
18	Nct04050852	Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852	A3
19	Euctr2014-003657-33-De	A Study to assess the safety and tolerability of ISIS 396443 in participants with spinal muscular atrophy (SMA)	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	Einge-schlossen: EMBRACE
20	Euctr2015-001870-16-De	An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous ISIS 396443 studies	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	A5
21	Jprn-Umin000033935	Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function	2018	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038620	A3
22	Nct03709784	Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709784	A3
23	Jprn-Jma-Iia00400	Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective Observational Study.	2018	https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&amp	A3
24	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04159987	A3
25	Drks00009141	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	2016	http://www.drks.de/DRKS00009141	Einge-schlossen: ENDEAR
26	Drks00015842	Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy	2019	http://www.drks.de/DRKS00015842	A8

.

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 (Register)

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct04174157	Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174157	A2
2	Nct04404764	Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404764	A8
3	Nct02831296	Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831296	A8
4	Nct03339830	European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339830	A8
5	Nct00466349	International SMA Patient Registry	1986	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466349	A1, A8
6	Nct04177134	French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177134	A8
7	Nct03520179	Improving Standards of Care and Translational Research in Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520179	A8
8	Nct02124616	National Registry for Egyptian Pediatric Neuromuscular Diseases	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124616	A1, A8
9	Nct03464903	Study of ALS Reversals 2: Genetic Analyses	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464903	A1
10	Nct03706391	Study of ALS Reversals 4:	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/	A1

		LifeTime Exposures		NCT03706391	
11	Nct02574390	Answer ALS: Individualized Initiative for ALS Discovery	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574390	A1
EU-CTR					
1	2010-022808-40	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	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022808-40	A5
2	2009-016069-27	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Establish the Safety and Tolerability of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Bacterial Pneumonia	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016069-27	A5
ICTRP					
1	Nct04174157	Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	A2
2	Nct04010604	A Registered Cohort Study on SMA	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010604	A8
3	Nct04404764	Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764	A8
4	Nct02831296	Prospective Evaluation of Infants With Spinal Muscular Atrophy:	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831296	A8
5	Nct03339830	European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03339830	A8
6	Nct00466349	International SMA Patient Registry	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00466349	A1, A8
7	Drks00012699	Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: The SMArtCARE Database	2018	http://www.drks.de/DRKS00012699	Einge-schlossen: SMArt-CARE
8	Nct04177134	French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04177134	A8

9	Nct03520179	Improving Standards of Care and Translational Research in Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520179	A8
10	Nct02124616	National Registry for Egyptian Pediatric Neuromuscular Diseases	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02124616	A1, A8
11	Actrn12619000008123	Optimised Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder	2019	https://anzctr.org.au/ACTRN12619000008123.aspx	A1
12	Nct04292574	UK Spinal Muscular Atrophy Patient Registry	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292574	A8

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

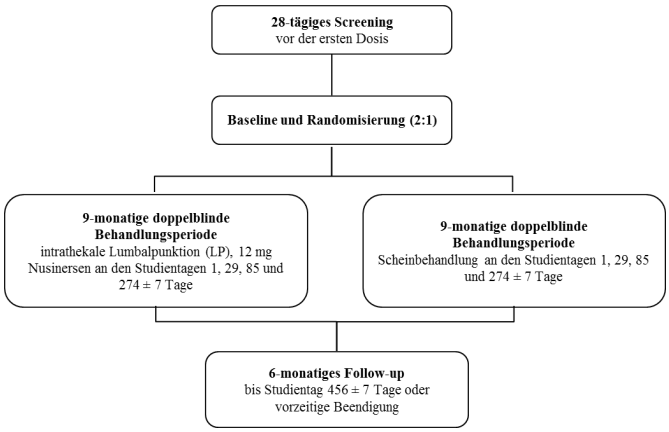
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-398 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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 4-398 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-398 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHERISH

<table>
<tr><td colspan="3">CHERISH</td></tr>
<tr><td>Item[a]</td><td>Charakteristikum</td><td>Studieninformation</td></tr>
<tr><td colspan="3">Studienziel</td></tr>
<tr><td>2 b</td><td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td><td>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der spinalen Muskelatrophie. Es wurde die Gleichheit (Nullhypothese) von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg und einer Scheinintervention untersucht.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer Dosis von 12 mg.
Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen LP verabreicht.

Injektionsvolumen
<table>
<tr><th>Dosis (mg)</th><th>Konzentration (mg/ml)</th><th>Injektionsvolumen (ml)</th></tr>
<tr><td>12</td><td>2,4</td><td>5,0</td></tr>
</table>
Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase, einer anschließenden 9-monatigen Behandlungs- und. 6-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Verabreichung einer 12-mg-Dosis von Nusinersen oder einer Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 29 und 85 (Aufsättigungsphase), gefolgt von einer Erhaltungsdosis nach 6 Monaten (Dosierung an Tag 274). Der Follow-up begann nach der letzten Verabreichung von Nusinersen oder Scheinintervention an Tag 274 bis Tag 456 ± 7 Tage oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer beträgt ca. 15 Monate.</td></tr>
</table>

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.  Die Randomisierung wurde anhand des Alters bei Screening stratifiziert: < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 3 Amendments zum Studienprotokoll. **Amendment 1** (26. September 2014), Studienzentrum in Japan (7. November 2014), Studienzentrum Südkorea (16. Juli 2015) - Überarbeitung der statistischen Methoden der Interimsanalyse - Japan: Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen zur nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen, ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben. - Japan: Einfügen von wesentlichen Erkenntnissen aus nichtklinischen Studien mit Nusinersen. - Japan: Zusätzliche Erklärung, dass eine Vollnarkose oder eine Sedierung während der LP nicht erlaubt sind. Lokale Anästhesie (z. B. Lidocain) während der LP war zulässig. - Japan: HFMSE und neurologische Beurteilung wurden als Anhänge hinzugefügt. - Südkorea: Erklärung und Festlegung von Kriterien für die Durchführung der Interimsanalyse - Südkorea: Analysemethode für tertiäre Wirksamkeitsendpunkte **Amendment 2** (30. Juni 2016), Studienzentrum in England (22. Januar 2015), Deutschland (3. Februar 2015), aufgrund von Druckfehler und in Japan (15. Juli 2016), Südkorea (Ergänzung am 25. Juli 2016) - Erklärung bzgl. des Interimsanalyseplans: Zeitpunkt, eingeschlossene Subpopulation, Endpunkte und Analysemethoden - Festlegung des Vorgehens im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		positiven Daten der Interimsanalyse - Zusätzliche Erklärung über mögliche Veränderungen bzgl. der Durchführung der Studie im Falle eines positiven Nutzen-Risiko-Profils und den Ergebnissen der Interimsanalyse - Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter des Sponsors während der Interimsanalyse - Einfügen eines Updates klinischer Erkenntnisse basierend auf der neuesten Version der Investigator's brochure (Version 6.0 Januar 2016). - Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kam. - Einzelheiten zu den Definitionen der Wirksamkeitsendpunkte wurden hinzugefügt. - Geringfügige Anpassungen zur Fehlerkorrektur und zum Einfügen zusätzlicher Erklärungen - UK: Zusätzliche Erklärung, dass lediglich eine konsequente Abstinenz als akzeptierte Verhütungsmethode gilt. Zyklusbedingte Abstinenz, Abstinenz für die Dauer der Studie oder Studienabbruch gelten als nicht akzeptierte Verhütungsmethoden. - UK: Streichen der Passage, die beschreibt, dass der Prüfarzt vor Entblindung der Behandlungszuteilung den klinischen Monitor kontaktieren sollte. - Deutschland: Anpassung des Ausschlusskriteriums, welches den Einsatz von Röntgen zur Erfassung einer Skoliose beschreibt. Röntgen wird nur angewendet, wenn es klinisch indiziert ist. Dies entspricht der BSC in Deutschland. - Deutschland: Streichen der Passage, die das Sammeln von Proben für zukünftige Untersuchungen beschreibt. - Druckfehler: Korrektur des Besuchszeitraums an Tag 456 von + 7 Tage zu ± 7 Tagen - Südkorea: Update gemäß den generellen Änderungen in Amendment 2 **Amendment 3** (14. Juli 2016) betrifft nur Studienzentren in Deutschland und Japan (15. Juli 2016) - Generelle Änderungen aus Amendment 2 wurden auch in die länderspezifischen Amendments von Deutschland und Japan integriert. - Druckfehler/Japan: Korrektur des Besuchszeitraums an Tag 456 von + 7 Tage zu ± 7 Tagen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		des Erziehungsberechtigten sowie, falls aufgrund des Alters des Patienten und der Richtlinien des Studienzentrums notwendig, die Zustimmung des Patienten 2. Genetische Dokumentation einer homozygoten Deletion oder homozygoten Mutation oder Compound-Heterozygotie von 5q SMA 3. Einsetzen der klinischen Anzeichen und Symptome von SMA im Alter von > 6 Monaten 4. Männliche und weibliche Patienten im Alter von 2 – 12 Jahren 5. Patient konnte frei sitzen, war aber nie in der Lage, frei zu gehen 6. Motor Function Score (HFMSE ≥ 10 und ≤ 54 bei Screening 7. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes 8. Geschätzte Lebenserwartung > 2 Jahre ab Screening nach Auffassung des Prüfarztes 9. Erfüllt altersgemäße Vorgaben des Prüfzentrums bezüglich der Anwendung einer Anästhesie und Sedierung, falls deren Verwendung im Rahmen der Studie erforderlich ist (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder des Pneumologen) 10. Bei Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes geschlechtsreif sind, müssen eine der folgenden Voraussetzung erfüllen: 11. Frauen: negativer Schwangerschaftstest bei Screening sowie Zustimmung für die Anwendung angemessener Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie. Zulässige Verhütungsmethoden können Abstinenz, Barriere-Kontrazeptiva, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene hormonelle Verhütungsmittel sein 12. Männer mussten bis zum Ende der Studie abstinent bleiben Ausschlusskriterien: 1. Bei Screening Ateminsuffizienz, definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung für > 6 Stunden während eines 24-Stunden-Zeitraums 2. Medizinische Notwendigkeit einer Magensonde, wenn der Großteil der Nahrungsaufnahme hierüber erfolgt (nach Einschätzung des Prüfarztes) 3. Schwere Kontrakturen oder schwere Skoliosen, nachweisbar im Rahmen der Röntgenuntersuchung

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		beim Screening 4. Hospitalisierung aufgrund von chirurgischen Eingriffen (d. h. Skoliose-Operation, andere chirurgische Eingriff), pulmonalen Beschwerden oder Unterstützung der Nahrungszufuhr innerhalb von 2 Monaten des Screenings oder Planung desselben im Verlauf der Studie 5. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert 6. Erkrankung des Gehirns oder Rückenmarks, einschließlich Tumore oder Anomalien in MRT oder CT, welche eine LP oder die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit stören würde 7. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Rückenmarksflüssigkeit oder eines implantierten ZNS-Katheters 8. Vorgeschichte einer bakteriellen Meningitis 9. Behandlung mit Nusinersen in einer vorangegangenen klinischen Studie 10. Vorherige Verletzung (z. B. Fraktur der oberen oder unteren Extremitäten) oder chirurgischer Eingriffe, von welchen der Patient sich noch nicht vollständig erholt bzw. noch unstabil ist, welche die Fähigkeit des Patienten beeinflussen einen der für die Ergebnismessung verwendeten und im Protokoll vorgeschriebenen Tests durchzuführen 11. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder der klinischen Chemie oder EKG bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden 12. Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol oder Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphenylbutyrat etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 1 Monat vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist. Behandlung mit Valproat oder Hydroxyharnstoff innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation 13. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen (z. B. Auszehrung, Kachexie oder schwere Anämie etc.), welche die Untersuchung der Sicherheit stören

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 24 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Länder: Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA Die Studie wurde finanziert von: Isis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, Kalifornien 92010, USA Untersuchungsleiter: Kathie M. Bishop, Ph.D. Vice President, Klinische Entwicklung, 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 4 Dosen Nusinersen oder 4 Scheininterventionen innerhalb von 9 Monaten. Charakteristika der Studienmedikation Nusinersen: 6-ml-Durchstechflaschen aus Glas, Lagerung bei 2° bis 8° C, lichtgeschützt Patienten, die in die Nusinersen-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Nusinersen mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 29, 85 und 274. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Die bestmögliche Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 5 ml CSF für die PK gesammelt. Das zu verabreichende Volumen betrug 5 ml. Abhängig von lokalen Bestimmungen des Studienzentrums konnte eine Anästhesie oder Sedierung bei der LP angewendet werden. Die Patienten wurden nach der Behandlung angehalten, für 1 Stunde flach zu liegen. Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 29, 85 und 274 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgte jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial, wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		oder Endpunkterheber anwesend. Der Kit für die Scheinintervention beinhaltete künstliches CSF (6 ml), welches nicht injiziert wurde, aber das dem Patienten abgenommene CSF simulieren sollte.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Erhebungen im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Monaten. Primärer Endpunkt: - Änderung in der motorischen Funktion im Vergleich zu Baseline mittels HFMSE Sekundäre Endpunkte (Auswertung in Monat 15): - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline im HFMSE - Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben (gemäß WHO) - Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient (gemäß WHO) - Änderung im RULM-Test im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten, die freies Stehen erreicht haben - Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben Tertiäre Endpunkte: - Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline - Veränderung des klinischen Gesamteindrucks [Clinical Global Impression of Change (CGI), Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten] Änderung der Lebensqualität [Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)] im Vergleich zu Baseline - Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten [Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND)] im Vergleich zu Baseline - Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: - Unerwünschte Ereignisse - Vitalzeichen und Gewicht - Neurologische Untersuchungen - Körperliche Untersuchungen - Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse) - EKGs - Gleichzeitig angewendete Arzneimittel Pharmakokinetische Endpunkte:

<table>
<tr><td colspan="3">CHERISH</td></tr>
<tr><td>Item[a]</td><td>Charakteristikum</td><td>Studieninformation</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>- Nusinersenspiegel im Liquor
- Nusinersenspiegel im Plasma

Immunogenitätsendpunkt:
- Nusinersenantikörper im Plasma</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td>Vorgenommene Änderung mit Begründung
<table>
<tr><th>Änderung</th><th>Rationale</th></tr>
<tr><td>Japan: Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen</td><td>Nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen, ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben.</td></tr>
<tr><td>Japan: HFMSE und neurologische Beurteilung wurden als Anhänge hinzugefügt</td><td>Vervollständigung des Protokolls</td></tr>
<tr><td>Südkorea: Erklärung und festlegen von Kriterien für die Durchführung der Interimsanalyse</td><td>Definition einer Interimsanalyse</td></tr>
<tr><td>Deutschland: Anpassung des Ausschlusskriteriums, welches den Einsatz von Röntgen zur Erfassung einer Skoliose beschreibt.</td><td>Röntgen wird nur angewendet, wenn es klinisch indiziert ist. Dies entspricht der BSC in Deutschland.</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>7</td><td>Fallzahl</td><td></td></tr>
<tr><td>7a</td><td>Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?</td><td>Die Stichprobengröße wurde auf Basis von wenigen verfügbaren Daten zum natürlichen Verlauf sowie den klinischen Studien CS1 und CS2 ermittelt.
Siebzig Patienten in der Nusinersen- und 35 Patienten in der Scheininterventionsgruppe ergeben mindestens eine 90%ige Power, einen 3-Punkte-Unterschied in der Veränderung des HFMSE zu erzielen (mit einer Standardabweichung von 4,4 unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem alpha-Wert von 0,05). Der Einschluss von 117 Patienten stellt sicher, dass eine geringe Dropout-Rate die Power der primären Wirksamkeitsanalyse nicht beeinflusst.</td></tr>
<tr><td>7b</td><td>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</td><td>Die Durchführung einer Interimsanalyse war möglich, falls alle Bewertungen des 6-Monats-Zeitpunktes abgeschlossen waren und mindestens 39 Patienten eine vollständige
15-monatige Bewertung durchlaufen haben. Da für einige Patienten die15-Monats-Daten nicht vorliegen werden, werden die fehlenden Werte gemäß der multiplen Imputationsmethode nach Schäfer 1997 Imputiert .</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der</td><td>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die</td></tr>
</table>

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	zufälligen Zuteilung	Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) werden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Alter des Patienten bei Screening: < 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre
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.
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 oder ein Beauftragte des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend. Erlitt ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der klinische Monitor informiert werden. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. Das zusätzliche DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: • Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung post Baseline erhalten haben. • Per-protocol-Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten 3 Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 169 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor. • Interim Efficacy Set (IES): Das IES ist eine Teilpopulation, die die Bewertung in Monat 15 aufweist und einen Zeitunterschied von mindestens 463 Tagen (456 plus 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt der Interimsanalyse (d. h. Dosierung am oder vor dem 27. Mai 2015) hat. Für Patienten, die verstarben oder die Studie abgebrochen haben, galt der 31. August 2016 und ein Zeitunterschied von mindestens 449 Tagen (456 minus 7-Tage-Fenster) (d. h. Dosierung am oder vor dem 10. Juni 2015). Im Falle, dass die Studie frühzeitig beendet wird, wird in ähnlicher Weise ein Efficacy Set definiert. Wenn jedoch die Studie wie geplant fortgesetzt wird, wird das ITT Set für die endgültige Analyse von motorischen Meilensteinen verwendet. • Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. • PK Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Probe für die Pharmakokinetik nach einer Dosis/Scheinintervention besitzen. Für die abschließende Analyse: Das Signifikanzniveau für die abschließende Analyse beträgt 0,05. Die Analysen der primären und sekundären Endpunkte werden auf dem gleichen Signifikanzniveau durchgeführt. Eine deskriptive zusammenfassende Statistik für kontinuierliche Variablen beinhaltet die Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Standardfehler, Quartilen sowie Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfasende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt. Baseline war definiert als die letzte vorhandene Messung vor der 1. Dosis.

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Änderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline Für die Interimsanalyse des HFMSE wird eine Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten verwendet. Sensitivitätsanalysen: • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die PPS mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die Teilpopulation der ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet) • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT mit last observation carried forward (LOCF für die Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten) • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert des HFMSE als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten anhand der Annahme des schlechtesten Wertes (0) bei Patienten, die an der Studie nicht weiter teilnehmen werden. Für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen werden, wird LOCF angewendet. **HFMSE-Responder** Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT und LOCF der 15-

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Monats-Daten für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen. Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte erfahren, gelten als Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und dem Baselinewert des HFMSE basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet) **Anteil der Patienten, die einen neuen motorischen Meilenstein erreicht haben** Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Zudem gelten als Non-Responder Patienten, bei denen zu Monat 15 nicht sichergestellt werden kann, dass sie den Meilenstein zu Baseline noch erfüllen. Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Zudem gelten als Non-Responder Patienten, bei denen zu Monat 15 nicht sichergestellt werden kann, dass sie den Meilenstein zu Baseline noch erfüllen. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die an der Studie weiterhin teilnehmen). Fehlen ≤ 5 Bewertung für jeden Patienten, wird der 15-Monats-Meilenstein als „nicht fähig“ imputiert. Patienten, die alle 6

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Fehlen ≤ 5 Bewertungen für jeden Patienten, wird der 15-Monats-Meilenstein als „nicht fähig" imputiert. Patienten, die alle 6 Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die an der Studie weiterhin teilnehmen). Als Responder gelten Patienten, die mindestens einen neuen Meilenstein erreichen, unabhängig davon, ob der Meilenstein zu Baseline weiterhin vorhanden ist. Patienten, die alle 6 Bewertungen in Monat 15 oder die nicht den Meilenstein zu Baseline erfüllen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Anzahl an Motorischen Meilensteinen zu Baseline (basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten, Studie vollständig beendet). Als Responder gelten Patienten, die mindestens einen neuen Meilenstein erreichen, unabhängig davon, ob der Meilenstein zu Baseline weiterhin vorhanden ist. **Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient und Änderung im RULM im Vergleich zu Baseline** Für die Interimsanalyse wird eine Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung" und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten verwendet. Sensitivitätsanalysen: • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung" und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die PPS mit Imputation der fehlenden 15-Monats-Daten • MMRM-Modell mit Behandlungsgruppe und Zeitpunkt als kategoriale Variable, Interaktion Behandlung und Zeit, Alter des Patienten bei Screening als fixe Effekte. „Patienten" werden als zufällige Effekte angesehen. Als Kovariate gilt der

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Wert zu Baseline und der Wert zu Baseline auf Basis der zeitlichen Interaktion (keine Imputation fehlender Daten). • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT mit multipler Imputation. Einsatz des schlechtesten Baselinewertes und des zuletzt erhobenen Wertes für Patienten, die die Behandlung (Therapieversager) abbrachen oder verstarben. Fehlende Werte aus anderen Gründen wurden anhand der multiplen Imputation ersetzt. • Kovarianzanalyse mit dem fixen Effekt „Behandlung“ und dem Alter bei Screening und Baselinewert als Kovariaten für die ITT ohne fehlenden 15-Monats-Daten **Anteil der Patienten, die freies Stehen/Gehen mit Unterstützung erreicht haben** Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf ITT und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Fähigkeit alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf PPS und multipler Imputation der 15-Monats-Daten). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und der Fähigkeit alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline (basierend auf ITT und LOCF für Patienten, die weiterhin an der Studie teilnehmen). Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline basierend auf ITT und Ausschluss derjenigen Patienten, die die Studie vollständig beendeten/nicht fortsetzen, aber keine 15-Monats-Bewertung

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		besitzen. Anwendung der LOCF für die Imputation der Daten für die Patienten, die die Studie fortsetzen. Patienten, die die Studie vor der Bewertung nach 15 Monaten aufgrund eines UE, fehlender Wirksamkeit oder anderer Gründe für ein Therapieversagen abbrechen, gelten als Non-Responder. • Logistische Regression adjustiert für das Alter der Patienten bei Screening und die Fähigkeit, alleine zu stehen/mit Unterstützung zu gehen zu Baseline basierend auf ITT ohne fehlende 15-Monats-Daten (Studie vollständig beendet) **Änderung der SMN-Proteinkonzentration im Liquor im Vergleich zu Baseline** Es wird die prozentuale Veränderung zu Baseline dargestellt. **Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (CGI, Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten)** Prüfarzt und Eltern/Erziehungsberechtigte beurteilen zu jedem Studienbesuch auf einer 7-Punkte-Skala, inwieweit der Patient sich im Vergleich zum Beginn verändert hat (1 = sehr verbessert, 2 = verbessert, 3 = geringfügig verbessert, 4 = keine Veränderung, 5 = minimal verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert). Kategorie „Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 2. Patienten mit einem Wert ≥ 3 gelten als Non-Responder. Kategorie „Jegliche Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 3. Patienten mit einem Wert ≥ 4 gelten als Non-Responder. Kategorie „Keine Verschlechterung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 4. Patienten mit einem Wert ≥ 5 gelten als Non-Responder. Hauptauswertung gemäß der Kategorie „Verbesserung“. Zusätzliche Analysen: • Wiederholung der Hauptanalyse mit Patienten der Kategorie „Jegliche Verbesserung“ und „Keine Verschlechterung“ **Änderung der Lebensqualität (PedsQL) im Vergleich zu Baseline** Je höher der Score ist, desto höher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Behandlung als Faktor und dem Alter bei Screening und dem Wert zu Baseline als Kovariaten (basierend auf ITT und PPS). Fehlende Werte werden

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		imputiert. Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren können nicht den Abschnitt zur Selbsteinschätzung ausfüllen und die Daten werden demnach nicht imputiert und diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen. **Änderung der neuromuskulären Erkrankung aus Sicht der Eltern/des Erziehungsberechtigten (ACEND) im Vergleich zu Baseline** Je höher der Score ist, desto höher sind die Auswirkungen für die Eltern/den Erziehungsberechtigten. Die Auswertung erfolgte anhand von ANCOVA. **Krankheitsbedingte Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse** 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 Multiplikation mit 365 ermittelt. Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich wird eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression angewendet. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden. **Sicherheitsendpunkte** Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von UEs, Therapieabbrüchen aufgrund von UEs oder des Auftretens von SUEs in der Safety-Population (Anzahl und Anteil der Patienten).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: • Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum) • Krankheitsdauer (< 25 Monate vs. ≥ 25 Monate bis < 44 Monate vs. ≥ 44 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Es wurden 126 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (84 Patienten) und

CHERISH		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Scheinintervention (42 Patienten) randomisiert. b) Es erhielten 126 Patienten die geplante Behandlung. c) Es wurden 126 Patienten (ITT) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zum finalen Zeitpunkt des Datenschnitts am 03. März 2017 erhielten 126 Patienten eine Behandlung. 126 Patienten (100 %) vollendeten die Studie (79 % vollendeten die Follow-up-Phase, 21 % beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung). 125 Patienten (99 %) beendeten die Behandlung (99 % der Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 100 % der Patienten in der Scheininterventionsgruppe). Ein Patient brach die Behandlung aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der nachbeobachtung	Frühzeitig beendete Studie aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis Behandlungsstart: 24. November 2014 Behandlungsende: 20. Februar 2017 Finaler Datenschnitt: 03. März 2017 Finale Daten: 05. Juni 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 15 Monaten

a: nach CONSORT 2010.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, CGI = Clinical Global Impression of Change, CSF = Cerebrospinal fluid, CT = Computertomographie, EKG = Elektrokardiogramm, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ES = Efficacy Set, IES = Interim Efficacy Set, ITT = Intention-to-treat, IXRS = interaktives Voice/Web-Response-Systems, LOCF = Last observation carried forward, LP = Lumbalpunktion, MRT = Magnetresonanztomographie, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PK = Pharmakokinetik, PPS = Per-Protocol-Set, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron, (S)UE = (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, WHO = World Health Organisation, ZNS = Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar

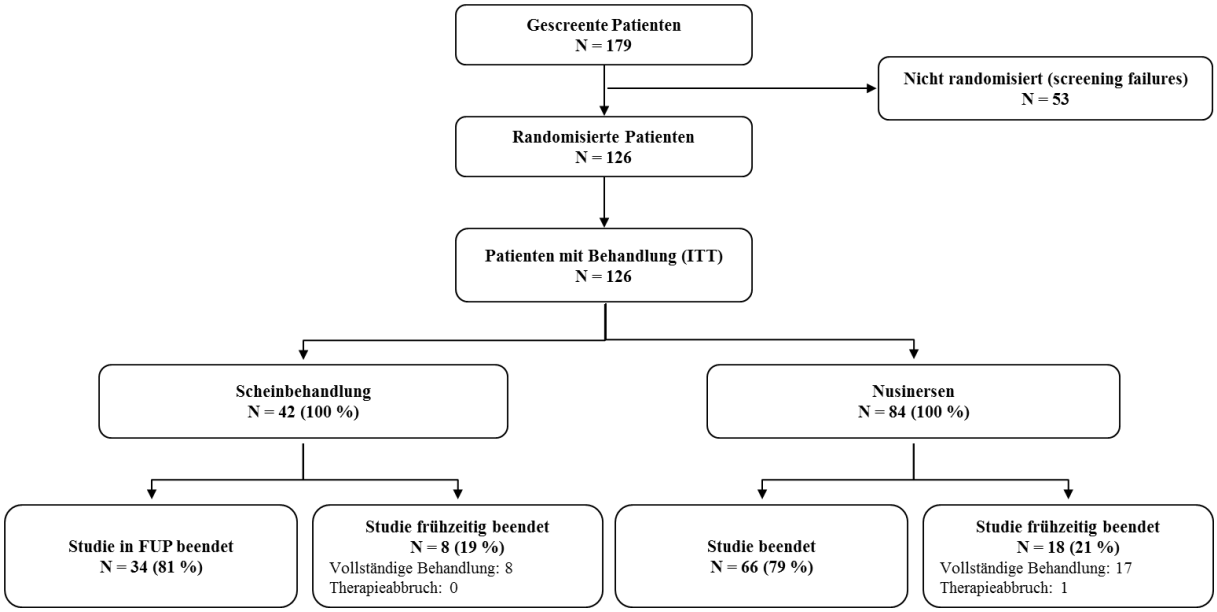
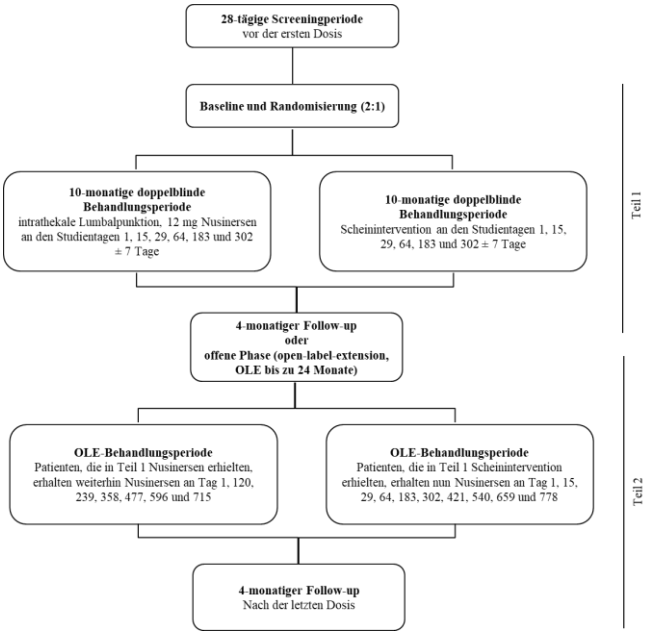


Abbildung 4-148: Patientenfluss der Studie CHERISH
FUP = Follow-up Phase, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-399 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EMBRACE – Teil 1 RCT

<table>
<tr><th colspan="3">EMBRACE – Teil 1 RCT</th></tr>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td colspan="3">Studienziel</td></tr>
<tr><td>2 b</td><td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td><td>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit SMA, die nicht an der Studie ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten.
Es wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg gegenüber Scheinintervention untersucht.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Methoden</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Studiendesign</td><td></td></tr>
<tr><td>3a</td><td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td><td>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis).
Nusinersen (2,4 mg/ml) wurde mittels einer intrathekalen LP verabreicht. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung mithilfe der nachstehenden Tabelle ermittelt. Jeder Patient erhielt damit eine Dosis, die dem Liquor [Cerebrospinal fluid (CSF)] je nach Alter entspricht.

Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen
<table>
<tr><th>Alter</th><th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th><th>Injektionsvolumen (ml)</th><th>Dosis (mg)</th></tr>
<tr><td>0 – 3 Monate (0 – 90 Tage)</td><td>120</td><td>4</td><td>9,6</td></tr>
<tr><td>3 – 6 Monate (91 – 182 Tage)</td><td>130</td><td>4,3</td><td>10,3</td></tr>
<tr><td>6 – 12 Monate (183 – 365 Tage)</td><td>135</td><td>4,5</td><td>10,8</td></tr>
<tr><td>12 – 24 Monate (366 – 730 Tage)</td><td>140</td><td>4,7</td><td>11,3</td></tr>
<tr><td>> 24 Monate (> 730 Tage)</td><td>150</td><td>5,0</td><td>12</td></tr>
</table>
Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- (sog. Teil 1) bzw. 4-monatigen Follow-up-Phase (nach letzter Dosis/Scheinintervention). Anschließend konnten die Patienten in eine offene Phase (Teil 2) übergehen [sog. Open-label-extension (OLE)]. In Teil 1 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die altersadjustierte Gabe von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen einmal alle vier Monate (Dosierung an den Studientagen 183 und 302). Die geplante</td></tr>
</table>

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Dauer von Teil 1 betrug ca. 15 Monate.  Die Randomisierung wurde anhand des Alters bei Symptombeginn stratifiziert: ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate. Die Durchführung einer Interimsanalyse war nicht präspezifiziert. Die Phase 1 der Studie wurde aufgrund von einem positiven Wirksamkeitsnachweises in einer der pivotalen Studien frühzeitig beendet. Die Patienten konnten anschließend in die OLE-Phase (Teil 2) mit einer offenen Verabreichung von Nusinersen übergehen. Patienten im Nusinersen-Arm wurden in der OLE-Phase weiter mit Nusinersen behandelt. Patienten, die zuvor eine Scheinintervention erhalten haben, wurden an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 mit Nusinersen behandelt und erhielten anschließend alle 4 Monate ab Tag 183 eine Erhaltungsdosis Nusinersen. Die Dauer der OLE war auf 28 Monate ausgelegt (24 Monate Behandlungszeitraum und ein Follow-up von 4 Monaten). Im Anschluss konnten die Patienten in die Phase 3 OLE-Studie SHINE übergehen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 2 Amendments zum Studienprotokoll. **Amendment 1** (05. Mai 2016): - Bei frühzeitiger Beendigung von Teil 1: Einführung einer OLE-Phase (Teil 2) mit bis zu 24-monatiger offener Behandlung mit Nusinersen oder bis Nusinersen kommerziell erhältlich ist - Erneuerung von klinischen und nicht-klinischen Abschnitten anhand aktueller Daten - Überarbeitung der Definition der ITT-Population bei explorativen Endpunkten - Die Analysepläne der Interimsanalyse wurden überarbeitet - Der Zeitpunkt für die nachbeobachtung nach Dosisgabe wurde überarbeitet

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Amendment 2 (01. Juni 2016): - Geringfügige Änderungen des Zeitplans in Teil 1 und 2 wurden vorgenommen **Amendment 3** (16. Juni 2017): - Erweiterung der Sicherheitsbewertung durch Erfassung von Gerinnungsparametern und Nierentoxizität - Erfassung von Wachstumsparamatern - Erfassung von motorischen Meilensteinen gemäß WHO und Erfassung des ACEND als Wirksamkeitsparameter für Teil 2 der Studie - Aktualisierung der Tabelle des Zeitplans, um Telefonanrufe für das Sicherheits-Follow up zu integrieren und auf das Protokoll anzupassen - Änderung des Sponsors von Ionis Pharmaceuticals Inc. zu Biogen - Anpassungen aufgrund der Zulassung von Nusinersen in USA und Europa wurden vorgenommen - Anweisungen zum Umgang mit Überdosierungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, 2. Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, 3. Alter der Patienten: • Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten und Dokumentation von 3 *SMN2*-Genkopien ODER • Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten, ein Alter von > 7 Monaten (211 Tage) bei Screening und Dokumentation von 2 *SMN2*-Genkopien ODER • Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von > 6 Monaten, ein Alter von ≤ 18 Monaten bei Screening und Dokumentation von 2 oder 3 *SMN2*-Genkopien, 4. Erfüllen institutioneller Kriterien für die Verwendung von Anästhesie/Sedierung während der Durchführung von Studienprozeduren (nach Einschätzung des Prüfarztes, des Anästhesisten oder Pulmologen), 5. 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,

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		6. Patienten mit 2 *SMN2*-Genkopien leben 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, 7. 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: 1. Vorangegangene Behandlung mit Nusinersen in einer der klinischen Studien, 2. Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt, 3. Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Screening, 4. Vorliegen einer Tracheotomie, eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters bei Screening, 5. Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde, 6. Hospitalisierung innerhalb von 2 Monaten vor Screening aufgrund von Operationen (z. B. aufgrund einer Skoliose), pulmonalen Ereignissen oder Nahrungszufuhr oder geplante Hospitalisierung während der Studie, 7. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden, 8. Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Albuterol/Salbutamol, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), 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, 9. 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

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		unterziehen, 10. Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten, 11. 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, 12. Andere unspezifische Gründe nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors aufgrund dessen der Patienten nicht teilnehmen kann. Patienten, die zuvor mit Nusinersen behandelt wurden in Teil 1 (Ausschlusskriterium 1 für Teil 1) können an Teil 2 Teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an sieben Zentren in zwei Ländern durchgeführt. Länder: Deutschland und Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Die Studie wurde durchgeführt von: Biogen Idec Research Limited Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY United Kingdom Untersuchungsleiter: Sandra P. Reyna, MD, Medical Director, Clinical Development, Biogen MA Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Im Teil 1 der Studie gab es 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. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber im Behandlungsraum anwesend. Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden. Vor jeder Injektion der

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die PK gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung nach obenstehender Tabelle „Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen“ berechnet. So erhielten jüngere 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. Im Anschluss an Teil 1 der Studie konnten die Patienten in Teil 2 mit einer offenen Verabreichung von Nusinersen übergehen. Patienten im Nusinersen-Arm wurden in der OLE-Phase weiter mit Nusinersen an den Studientagen 1, 120, 239, 358, 477, 596 und 715 behandelt. Patienten, die zuvor eine Scheinintervention erhalten haben, wurden an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 mit Nusinersen behandelt und erhielten anschließend alle 4 Monate ab Tag 183 bis Studientag 778 eine Erhaltungsdosis Nusinersen. Die Dauer der OLE war auf 28 Monate ausgelegt. Im Anschluss konnten die Patienten in die Phase 3 OLE-Studie SHINE übergehen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte von Teil 1: - Inzidenz von UE und SUE, - Änderung klinischer Laborparameter, EKG oder Vitalzeichen im Vergleich zu Baseline, - Änderung bei der neurologischen Untersuchung im Vergleich zu Baseline. Sekundärer Endpunkt von Teil 1: - Pharmakokinetik - Nusinersenspiegel im Liquor und Plasma. Explorative Endpunkte von Teil 1: - Änderung beim Einsatz von Beatmungshilfen im Vergleich zu Baseline, - Anteil der HINE-Responder (Subskala 2), - Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Körpergröße, Kopfumfang, Brustumfang,

<table>
<tr><th colspan="3">EMBRACE – Teil 1 RCT</th></tr>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Armumfang, Gewicht gemäß Alter/Größe, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang) bis zur finalen Sicherheitsauswertung von Teil 1,
- Veränderung des klinischen Gesamteindrucks [Clinical Global Impression of Change (CGIC)], Bewertung durch den Prüfarzt und die Eltern/den Erziehungsberechtigten
- Immunogenitätsendpunkt: Nusinersenantikörper im Plasma</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Baseline, mit Begründung</td><td>Vorgenommene Änderung mit Begründung
<table>
<tr><th>Änderung</th><th>Rationale</th></tr>
<tr><td>Amendment 1 (05. Mai 2016):
- Bei frühzeitiger Beendigung von Teil 1: Einführung einer OLE-Phase (Teil 2) mit bis zu 24-monatiger offener Behandlung mit Nusinersen oder bis Nusinersen kommerziell erhältlich ist.
- Erneuerung von klinischen und nicht-klinischen Abschnitten mit aktuellen Daten
- Überarbeitung der Definition der ITT-Population bei explorativen Endpunkten
- Die Analysepläne der Interimsanalyse wurden überarbeitet
- Der Zeitpunkt für die nachbeobachtung nach Dosisgabe wurde überarbeitet</td><td>Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten.</td></tr>
<tr><td>Amendment 2 (01. Juni 2016):
Geringfügige Änderungen des Zeitplans in Teil 1 und 2 wurden vorgenommen</td><td>Der Zeitplan für Teil 2 wurden aktualisiert, um sie an die aktualisierten Endpunkte für Teil 2 anzupassen.</td></tr>
<tr><td>Amendment 3 (16. Juni 2017):
- Erweiterung der Sicherheitsbewertung durch Erfassung von Gerinnungsparametern und Nierentoxizität
- Erfassung von</td><td>Die Endpunkte wurden hinzugefügt, um eine robustere Überwachung potenzieller Ereignisse zu ermöglichen. Die zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Wachstumsparamatern - Erfassung von motorischen Meilensteinen gemäß WHO und Erfassung des ACEND als Wirksamkeitsparameter für Teil 2 der Studie - Aktualisierung der Tabelle des Zeitplans, um Telefonanrufe für das Sicherheits-Follow up zu integrieren und auf das Protokoll anzupassen - Änderung des Sponsors von Ionis Pharmaceuticals Inc. zu Biogen - Anpassungen aufgrund der Zulassung von Nusinersen in USA und Europa wurden vorgenommen - Anweisungen zum Umgang mit Überdosierungen ermöglichen eine bessere Charakterisierung der erreichten motorischen Meilensteine und der Erfahrung der Pflegekräfte bei Kindern mit SMA.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formalen Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Durchführung einer Interimsanalyse war nicht präspezifiziert.
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 einer Interactive Response Technology IRT wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Alter bei Symptombeginn: ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung geheim.

EMBRACE – Teil 1 RCT		
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?	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IRT-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal von Teil 1 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 SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IRT die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden. Innerhalb von Teil 2 war es notwendig, Eltern, Patienten und Prüfärzte zu entblinden (offene Nusinersen-Gabe). c) Für die Auswertung der Wirksamkeitsergebnisse (HINE und CGIC) war der Endpunkterheber verblindet und nicht an Entscheidungen bzgl. der klinischen Behandlung des Patienten beteiligt. Es war den Endpunkterhebern nicht gestattet vorangegangene Messwerte einzusehen oder Gesamtscores zu berechnen. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung entblindet sobald Teil 1 frühzeitig beendet wurde. Um die Verblindung bei der Analyse der Nusinersenantikörper im Blut aufrecht zu erhalten, wurden Pseudo-Identifikationsnummern vergeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 2. Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben.

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		3. Efficacy Set: umfasst eine Teilpopulation des Safety Sets, die die Bewertungen an einem bestimmten Studientag durchlaufen hatte. 4. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe 5. Immunogenitäts Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren Immunogenitäts-Probe Für kontinuierliche Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum dargestellt. Für die mittlere Veränderung zu Baseline wurde das 95 %-KI 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. Die statistische Software, SAS® Version 9.4, wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet. Für Teil 2 wurde eine begrenzte Anzahl von Analysen erstellt. Studienarme/-analysen beinhalteten: • Vorherige Scheininterventionsgruppe • Vorheriger Nusinersen-Gruppe • Gesamt (Vorherige Scheininterventionsgruppe und vorheriger Nusinersen-Gruppe) Für die integrierten Analysen wurden folgende Gruppe für die Auswertung der Sicherheit gebildet: • Vorherige Scheininterventionsgruppe, Teil 1, erste Scheininterventionsprozedur in Teil 1 • Vorherige Scheininterventionsgruppe, Teil 2, erste Nusinersen-Dosis in Teil 2 • Vorheriger Nusinersen-Gruppe, Teil 1 und 2, erste Nusinersen-Dosis in Teil 1 • Gesamt (vorherige Scheininterventionsgruppe Teil 2 und vorherige Nusinersen Teil 1 und 2) Für die integrierten Analysen der Wirksamkeit wurden wie folgt gruppiert: • Vorherige Scheininterventionsgruppe, Teil 1, erste Scheininterventionsprozedur in Teil 1 • Vorherige Scheininterventionsgruppe, Teil 2, erste Nusinersen-Dosis in Teil 2 • Vorherige Scheininterventionsgruppe, Teil 1 und 2, erste Scheininterventionsprozedur in Teil 1 • Vorheriger Nusinersen-Gruppe, Teil 1 und 2, ab der ersten Nusinersen-Dosis in Teil 1. **Analyse explorativer Wirksamkeitsendpunkte**

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Teil 1 wurde frühzeitig beendet. Aus diesem Grund wird das Efficacy Set für die Analyse von Wirksamkeitsendpunkten wie motorischen Meilensteinen verwendet. **Änderung beim Einsatz von Beatmungshilfen im Vergleich zu Baseline** In Teil 2 wird für jeden Patienten die durchschnittliche Stundenzahl pro Monat (30 Tage) ab der ersten Dosis von Nusinersen oder Scheinintervention berechnet. • Teil 1: Mittelwert der Anzahl der Stunden mit Atemunterstützung bei Screening, Tag 1, 15, 29, 64, 183, 302 und 422. • Teil 2: Mittelwert der Anzahl der Stunden mit Atemunterstützung pro Monat (30 Tage) Die Veränderung von Baseline und eine zusätzliche Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung wurde berechnet. **Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)** Mediane Zeit bis zum Tod oder dauerhafter Beatmung mit zugehörigem 95 %- KI) basierend auf der Kaplan-Meier Methode **Überlebensrate** Die Überlebensrate wird anhand der Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Das Safety Set wird für die Auswertung verwendet. **Anzahl der Hospitalisierungen** Die Anzahl und die Gründe der Hospitalisierungen pro Patient werden zusammenfassend dargestellt. **HINE-Responder** Darstellung von: • Wiederholung der Responder-Analyse für Patienten die bei der zuletzt verfügbaren Bewertung Responder waren • Anteil der Patienten, die individuelle Meilensteine erreichten • Veränderung von Baseline zu der zuletzt verfügbaren Bewertung an Tag 183, 302 und 422 • Veränderung von Baseline zu jedem Studienbesuch für jeden Meilenstein • Gesamtscore der erreichten Meilensteine und die Veränderung zu Baseline (entspricht letzter Bewertung in Teil 1) • Subgruppenanalyse: Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Umgang mit fehlenden Werten: • Wenn zu Beginn Meilensteine fehlen, wurde der fehlende Meilenstein anhand des medianen Baselinewertes innerhalb der Altersgruppe bei Beginn der SMA (≤ 6 Monate, > 6 Monate) • Jegliche fehlende Werte, die nicht den letzten Besuch betrafen, wurden unter Verwendung einer linearen Interpolation berechnet • Fehlende Meilensteine beim letzten Besuch wurden mit dem niedrigsten beobachteten Wert innerhalb der Altersgruppe bei Beginn der SMA (≤ 6 Monate, > 6 Monate) und der Behandlungsgruppe (z. B. der letzte Besuch eines Patienten der vorherigen Scheininterventionsgruppe ist Tag 120, dann wurde der niedrigste beobachtete Wert für diese Gruppe an Tag 120 für die Imputation herangezogen). **Motorische Meilensteine gemäß WHO** Erfassung der motorischen Meilensteine gemäß WHO nur in Teil 2. Deskriptive Darstellung der erreichten Meilensteine. Umgang mit fehelenden Werten: Es wird keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. **Wachstumsparameter** Deskriptive Statistik sowie Subgruppenanalyse: Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate Zudem Analyse der Veränderung in Bezug auf WHO-Wachstumsperzentilen Umgang mit fehelenden Werten: Es wird keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. **CGIC** Der CGIC wird sowohl in Teil 1 als auch in Teil 2 erfasst sowie die Veränderungen zwischen beiden Teilen. Prüfarzt und Eltern/Erziehungsberechtigte beurteilen zu jedem Studienbesuch auf einer 7-Punkte-Skala, inwieweit der Patient sich im Vergleich zum Beginn verändert hat (1 = sehr verbessert, 2 = verbessert, 3 = geringfügig verbessert, 4 = keine Veränderung, 5 = minimal verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert). Kategorie „Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 2. Patienten mit einem Wert ≥ 3 gelten als Non-Responder. Kategorie „Jegliche Verbesserung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 3. Patienten mit einem Wert ≥ 4 gelten als Non-Responder. Kategorie „Keine Verschlechterung“: Responder sind definiert als Patienten mit einem Wert ≤ 4. Patienten mit einem Wert ≥ 5 gelten als Non-Responder.

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Subgruppenanalyse: Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate **ACEND** Erfassung in Teil 2. Alle ACEND-Scores werden aufgelistet und nicht zusammengefasst, da diese Daten erst nach der letzten Version des Protokolls erfasst wurden. **Analyse der Sicherheitsparameter** Die Bewertung von UEs, Laborparametern, EKG, Vitalzeichen und neurologischen Untersuchungen basiert auf dem Safety Set. Baseline war definiert als der letzte vorhandene Wert vor der 1. Dosis.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppe umfasst: • Alter bei Symptombeginn (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 21 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (14 Patienten) und Scheinintervention (7 Patienten) randomisiert. b) Es erhielten alle 21 Patienten die geplante Behandlung. c) Es wurde die Safety (= ITT)-Population von 21 Patienten berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die ITT-Population umfasst 21 Patienten. 16 Patienten (76 %) wurden an 6 Zentren in den USA, 5 Patienten (24 %) an einem Zentrum in Deutschland randomisiert. 13 Patienten zeigten SMA-Beginn ≤ 6 Monate, 8 Patienten > 6 Monate. 8 Patienten (57 %) in der Nusinersen-Gruppe und 6 Patienten (86 %) in der Scheininterventionsgruppe beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie. 9 (43 %) der Patienten erhielten eine Behandlung/Scheinintervention bis Tag 302 [7 Patienten (50 %) in der Nusinersen-Gruppe, 2 Patienten (29 %) in der Scheininterventionsgruppe]. Alle Nusinersen-Patienten und 6 (29 %) Patienten in der Scheininterventionsgruppe beendeten den Follow-up von Teil 1 (Tag 422). Ein Patient der Scheininterventionsgruppe verstarb aufgrund von

EMBRACE – Teil 1 RCT		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Hirntod an Tag 289.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Teil 1 der Studie wurde aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Behandlungsstart: 19. August 2015 Behandlungsende: 20. Dezember 2016 Finaler Datenschnitt Teil 1: 30. März 2017 Studienende Teil 2: 24. September 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Teil 1 der Studie wurde aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet, geplantes Studienende nach 15 Monaten. Teil 2 der Studie wurde am 24.September 2018 beendet. Die Patienten können anschließend in die Phase 3 OLE SHINE übergehen.

a: nach CONSORT 2010.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, CGI = Clinical Global Impression of Change, CSF = Cerebrospinal fluid, DSMB = Data Safety Monitoring Board, EKG = Elektrokardiogramm, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, IRT = Interactive Response Technology, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LP = Lumbalpunktion, OLE = Open label extension, RSV = Respiratory Syncytial Virus, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron, (S)UE = (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, WHO = World Health Organisation, ZNS = Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

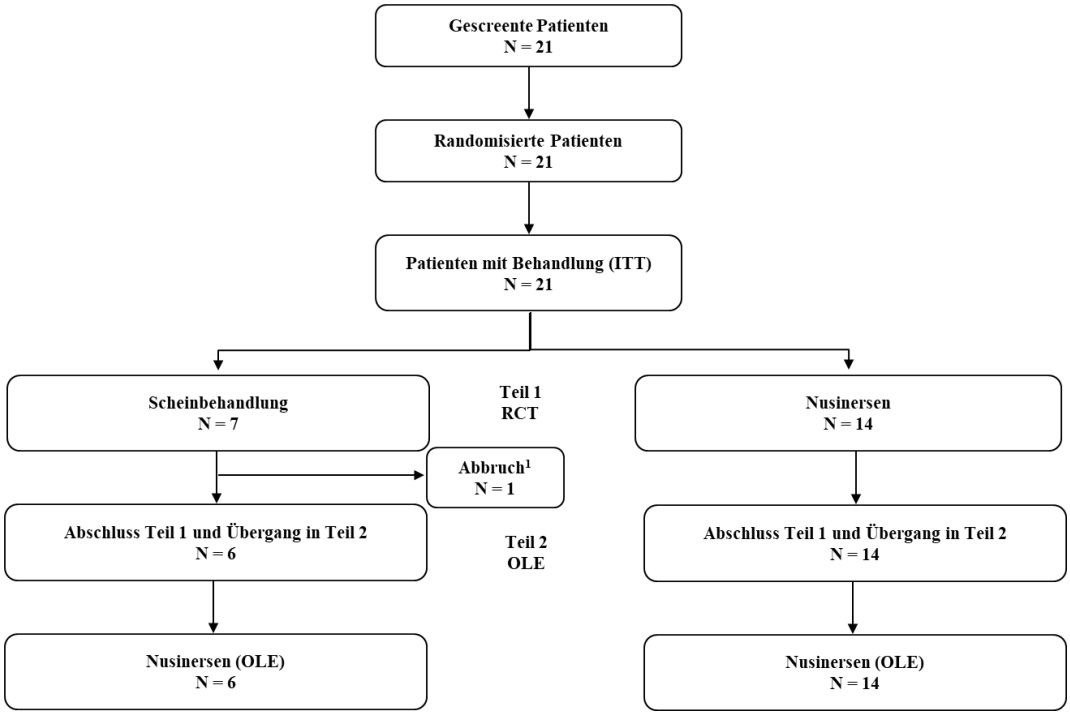


Abbildung 4-149: Patientenfluss der Studie EMBRACE - RCT

ITT = Intention-to-treat, OLE = Open Label Extension Phase

[1] Patient verstarb an Hirntod

Tabelle 4-400 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Registerstudie nach RECORD-Statement

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Charakterisierung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie anhand von Daten aus SMA-Registern basierend auf einem präspezifizierten statistischen Analyseplan [37]
3	Zielsetzungen	Die Registerstudie ist eine deskriptive Beobachtungsstudie in krankheitsspezifischen Registern unter Verwendung von Sekundärdaten. Die Daten wurden longitudinal in drei Registern gesammelt. Die Beobachtungsdaten der SMA-Patienten wurden anhand des Datenschnitts vom 15. Juli 2020. Die Datenanalyse wird rückwirkend von einem unabhängigen Forschungszentrum in Italien durchgeführt. Dem Register liegt folgende Hypothese zugrunde: H0: Nusinersen Behandlung = kein disease modifying treatment (DMT) H1: Nusinersen Behandlung ≠ kein DMT
Methoden		
4	Studiendesign	Wie im SAP „SMA Registries“ beschrieben [37], wurden die Patientenkohorten Typ 3 Patienten, adulte Typ 3 Patienten und Typ 4 Patienten für die Analyse herangezogen.
5	Rahmen (Setting) und Ort der Studie; relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Jedes Register sammelt Daten zu allen Patienten mit 5q-assoziierte SMA. Aufgrund der Art der Datensammlung unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Patienten. Dem wurden mit entsprechenden statistischen Modellen Rechnung getragen [37].
6	Studienteilnehmer	**In allen drei Registern gelten als Haupteinschlusskriterien:** • Genetisch bestätigte Diagnose der 5q-assoziierten SMA • Schriftliches Einverständnis der Patienten oder des Erziehungsberechtigten **Hauptausschlusskriterien:** • Weitere SMA Typen (nicht 5q-assoziierte SMA) • Patienten ohne Rechtsfähigkeit, die nicht in der Lage sind, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Registerteilnahme zu verstehen Die extrahierten Kohorten umfassen: **Kohorte 1 (Typ 3 Patienten):** • Genetisch bestätigte 5q-SMA

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Symptomatische Patienten • Jemals in der Lage ohne Unterstützung zu stehen oder zu gehen, bevor mit einer SMA-spezifischen medikamentösen Behandlung gestartet wurde **Kohorte 2 (Typ 3 ≥ 18 Lebensjahre und Typ 4 Patienten):** • Genetisch bestätigte 5q-SMA • Symptomatische Patienten • Alter zu Baseline (SAP): ≥ 18 Jahre • Jemals in der Lage ohne Unterstützung zu stehen oder zu gehen, bevor mit einer SMA-spezifischen medikamentösen Behandlung gestartet wurde **Typ 4** • Genetisch bestätigte 5q-SMA • Symptomatische Patienten • Alter bei Symptombeginn: ≥ 18 Jahre • Jemals in der Lage ohne Unterstützung zu stehen oder zu gehen, bevor mit einer SMA-spezifischen medikamentösen Behandlung gestartet wurde
7	Variablen	Es wurden alle im Register bei Typ 3-, erwachsenen Typ 3- und Typ 4-Patienten verfügbaren Daten, die für die Beantwortung der gegenständlichen Fragestellung relevant sind, extrahiert.
7a	Liste der zur Klassifizierung von Expositionen, Zielgrößen, Confoundern und Effektmodifikatoren verwendeten Codes und Algorithmen	Erfolgt innerhalb jedes einzelnen Registers, siehe Studiendesign und -methodik von SMArtCARE, ISMAR und CuidAME.
8	Datenquellen/ Messmethoden	Zu den erhobenen Parametern der drei Register zählten: **Mortalität** Die Dimension Mortalität wurde über die Erfassung von Todesfällen abgebildet. Zudem wurde die Zeit bis zum Tod erhoben. **Morbidität** Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Beurteilung von Beatmungsparametern, motorischer Parameter und Hilfsmitteln: • Dauerhafte Beatmung • Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE)

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Motorische Meilensteine gemäß World Health Organization (WHO) • Revised Upper Limb Module (RULM)-Test • 6 minute walk test (6MWT) • Notwendigkeit eines Rollstuhls **Sicherheit** Im Rahmen der Sicherheit erfolgt die Erfassung von: • Hospitalisierungen • Chirurgischen Eingriffen • Auftreten von Skoliosen • Schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen • Unerwünschten Ereignissen (UEs) • Therapieabbrüchen aufgrund von UEs • Schwerwiegenden UEs (SUEs)
9	Bias	Da SMA eine seltene Krankheit ist, wurden die Register als multizentrische Register konzipiert Es gibt statistische und krankheitsbedingte Confounder. Um einen Überblick über relevante Confounder zu erhalten, wurde eine Handrecherche nach potenziellen Confoundern bei SMA durchgeführt. Diese Suche ergab, dass das Alter zu Studienbeginn [7; 8; 38], das Alter zu Symptombeginn [39-41] und die *SMN2*-Kopienzahl [42-45] die wichtigsten Confounder sind. Darüber hinaus wurden zwei klinische Experten konsultiert. Diese Konsultation ergab die folgenden potenziellen klinisch wissenschaftlich relevanten Störfaktoren: • Alter zu Studienbeginn • Alter bei Auftreten der Symptome, • Alter zu Beginn der Behandlung, • Gehfähigkeit / Art der SMA (für Erwachsene), • *SMN2*-Kopienzahl (1 – 5), • Geschlecht, • Krankheitsdauer, • Baselinewert, z. B. RULM, HFMSE • Registerzugehörigkeit Die Confounder-Adjustierung wurde im ersten Schritt analog der klinischen Studie CHERISH durchgeführt. Die Patienten der CHERISH-Studie sind den Registerkohorten von Interesse am ähnlichsten. Die in der CHERISH-Studie berücksichtigten Confounder waren: Krankheitsdauer, Alter zu Studienbeginn und Baselinewerte z. B. RULM oder HFMSE. Einzelne Krankheitsverläufe, die pro Tag im Verhältnis zu Baseline angegeben werden, wurden als zufällige Steigungen (sog. *by-patient random slopes*) nach Patienten in die Modelle aufgenommen. In einem zweiten Schritt wird die Confounder-Adjustierung in jedem Modell unter Verwendung etablierter epidemiologischer

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Methoden durchgeführt. Die Confounder-Adjustierung für jeden Endpunkt wird je nach statistischer Signifikanz der Kovariaten pro Modell einzeln durchgeführt. Die maximale Anzahl der Kovariaten wird mit jedem Modell getestet. Data Matching Abhängig von möglichen Confoundern können zusätzliche Analysen eines Modells zur Kontrolle der Schwere der Erkrankung bis zum Matching (z. B. Propensity Score Matching, PSM) reichen. Die Ergebnisse werden hauptsächlich über Modelle mit gemischten Effekten analysiert, wobei die Behandlung als zeitliche Kovariate mit unterschiedlichen Werten zu Therapiebeginn (sog. *time-varying covariate*) mit direkter Anpassung der Confounder pro Modell erfolgt. Als Sekundäranalyse würden die Daten zunächst zufällige aufgeteilt. Danach würde PSM oder Gewichtung durchgeführt.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in den Zentren verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung. Es findet demnach keine Fallzahlschätzung statt. Die Register zielen darauf ab, die Daten der SMA-Patienten so vollständig wie möglich zu erfassen, indem alle SMA-Patienten einbezogen werden.
11	Quantitative Variablen	**Physiotherapeutische Bewertungen:** • SMA Typ 1: CHOP INTEND • HFSME • SMA Typ 2 – 4: HFSME, RULM, 6MWT (bei gehfähigen Patienten) Ein Anstieg in den jeweiligen Instrumenten steht für einen besseren Zustand.
12	Statistische Methoden	<u>Definition von Baseline</u> Die Patienten wechseln den Behandlungsarm (Nusinersen, DMT) mit der Definition einer neuen Baseline, wenn sie die Behandlung beginnen, ändern oder beenden. Alle bei Besuch 0 (V0) erhaltenen Daten werden als Baselinedaten betrachtet. Für Daten, die aus medizinischen Unterlagen stammen, können Daten der letzten 2 Jahren verwendet werden. Der erste vollständig dokumentierte Datensatz in diesem Zeitraum wird als V0 betrachtet. Alle Merkmale zu Baseline werden unter Verwendung der folgenden deskriptiven Statistik zusammengefasst: n (% von N), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Maximum und

		Minimum. <u>Definition der statistischen Patientenpopulationen</u> Das full analysis set (FAS) umfasst alle Patienten, für die Baselinedaten verfügbar sind (Besuch 0). Die Studienpopulation besteht aus allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanforderung in das Register aufgenommen wurden. Jeder Patient muss zu Studienbeginn und mindestens ≥ 6 Monate nach Registereinschluss Daten aufweisen. Mit Nusinersen behandelte Patienten müssen mindestens 6 Monate lang ohne Behandlungsabbruch behandelt werden. DMT-unbehandelte Patienten sind Patienten, die mindestens 6 Monate lang unbehandelt Daten vorlegen. Daten während der routinemäßigen Kontrollbesuch werden je nach Behandlungsstatus alle 4 bis 6 Monate erhoben (Anwendung von Nusinersen alle 4 Monate; routinemäßige Kontrollbesuche in der Regel alle 6 Monate). Das folgende analytische Design wird verwendet: Die Primäranalyse ermöglicht sowohl die Bewertung von Daten aus der DMT-unbehandelten als auch DMT-behandelten Behandlungsperiode. Die Ergebnisse werden nach dem Zeitraum verglichen, in dem sie auftreten. Zu diesem Zweck werden Modelle mit gemischten Effekten verwendet, um die Zeit zu vergleichen: • diejenigen Patientendaten ohne DMT (vor länderspezifischer Nusinersen Zulassung vs. • diejenigen Patientendaten mit Nusinersen-Behandlung Eine mögliche sekundäre Analyse ist die zufällige Aufteilung. Die Wahl der Methode – Modelle mit gemischten Effekten oder zufällige Aufteilung – hängt davon ab, woher die Daten stammen. Bei der zufälligen Aufteilung werden diese beiden Gruppen erstellt, indem zuerst die behandelte Gruppe ausgewählt wird, in zwei Hälften geteilt und nach dem Zufallsprinzip aufgeteilt wird, so dass die DMT-unbehandelten Nachbeobachtungszeit oder behandelten Nachbeobachtungszeit folgen. Es wird eine zusätzliche Patientenkohorte deskriptiv beschrieben werden. Es handelt sich um „unbehandelte Patienten nach der Zulassung“. Hier werden Daten von Patienten enthalten sein, die nach der Zulassung von Nusinersen unbehandelt geblieben sind. Klinische Experten schlagen vor, dass diese Patienten aufgrund von Skoliosen nicht zur Behandlung in Frage kommen. Diese Kohorte wird vollständig beschrieben, um zu verstehen, wie sich die Patienten von „DMT-unbehandelt“ und „Nusinersen-behandelt“ unterscheiden.

		Umgang mit fehlenden Daten und Confounder-Adjustierung: Die Imputation an den abhängigen Variablen erfolgte einerseits analog zu den klinischen Studien zu Nusinersen. Die Imputation für HFMSE basierte auf der Gesamtpunktzahl. Jeder fehlende Baselinewert wurde unter Verwendung des Medians unter Berücksichtigung nicht fehlender Baselinewerte imputiert. Fehlende Werte, flankiert von nicht fehlenden Werten, wurden mithilfe der linearen Interpolation berücksichtigt. Sofern nötig, mit imputierter Baseline. Für jeden Patienten wurden nur tatsächliche Visiten mit nicht fehlenden Daten verwendet. Wenn beim HFMSE mehr als 6 Punkte fehlten, wurde die Gesamtpunktzahl so berechnet, als ob alle 33 Items fehlen würden. Multiple Imputation für HFMSE: Fehlende Daten wurden auch mit der Methode der multiplen Imputation (MI) berücksichtigt. Die Imputationen wurden anhand der Gesamtpunktzahlen für Besuche zu Baseline und post-Baseline unter Verwendung der Markov-Kette-Monte-Carlo-Methode (MCMC) durchgeführt. Die Behandlungsvariable (Studienarm/Behandlungsgruppe) wurde so kodiert, dass die Nusinersen-Gruppe die erste in der Sortierreihenfolge war. Da das MI-Verfahren durch Behandlung erfolgt, wurde die Imputation zuerst an Nusinersen-Patienten durchgeführt. Vor dem Procedere MI-Schritt wurde der Datensatz nach Behandlung und anschließend aufsteigender Identifikationsnummer der PatientInnen sortiert. Die Variablenliste für Imputationen enthält die Gesamtpunktzahl zu Baseline, das Alter bei Einwilligung sowie alle verfügbaren post-Baseline Gesamtpunktzahlen. Ein Satz von 100 vollständigen imputierten Datensätzen wurde generiert und der Parameter für die relative Effizienz (RE) wurde überprüft. Methoden zur Analyse multipler Imputationen: Für den HFMSE wurden die Imputationen zusammen mit Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Wenn das MI-Verfahren Werte außerhalb des erwarteten Bereichs (0 bis 66 für HFMSE) für die Skala imputiert, wurden Werte unter 0 auf 0 und Werte über 66 auf 66 gesetzt. Für jeden der 100 imputierten Datensätze wurde der Endpunkt zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung von linearen gemischten Modellen für kontinuierliche Endpunkte oder generalisierte lineare gemischte Modelle für binäre Endpunkte verglichen. Die Schätzungen aus den 100 angepassten Modellen wurden kombiniert, um eine Gesamtschätzung mit entsprechenden Konfidenzintervallen und p-Wert zu erhalten. Für die kontinuierlichen Endpunkte wurde der Unterschied zwischen den Behandlungen und dem entsprechenden Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Patienten die mittlere Änderung von Baseline zu jedem Besuch über mehrere Datensätze berechnet und nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Für die Analysen unter Verwendung der logistischen Regression mit gemischten

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Effekten wurden das Odds Ratio und das entsprechende KI dargestellt. Darüber hinaus wurden die Schätzungen der Binomialanteile in jedem Behandlungsarm und die Unterschiede zwischen den Behandlungen vorgestellt. Wenn aufgrund einer kleinen Stichprobengröße oder eines anderen unvorhergesehenen Szenarios die multiple Imputation nicht konvergierte oder auf Rechenschwierigkeiten stieß, wurde die Anzahl der Iterationen erhöht. Gemischte Modelle mit Messwiederholung wurden dann als primäre Analyse durchgeführt (Linear-, Generalized Linear- oder Cumulative-Mixed-Effects models je nach Messniveau des Endpunkts) unter Verwendung von restricted maximum likelihood (REML). Das Ersetzen fehlender Werte für die unabhängigen Variablen ist bei Verwendung von Modellen mit gemischten Effekten nicht erforderlich. Die empirischen Daten könnten die Annahmen in Kovarianzstrukturen verletzen. Angesichts der ungleichen Zeitintervalle zwischen den Visiten (d. h., dass die Besuche nicht gleichmäßig verteilt sind) und des Unterschieds in der Anzahl an Besuchen zwischen den Behandlungsgruppen wurde im Modell eine Verallgemeinerung der autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung corAR (1) definiert. Die Signifikanz von festen Effekten, wie der Studienarm, wurde mithilfe von Chi-Quadrat-Tests vom Typ II getestet, wobei die Signifikanz für den globalen (Gesamt-) Effekt der festen Effekte angegeben wurde. Der p-Wert für die festen Effekte und die Interaktionsterme wurde mit einem Alpha-Level von 0,05 dargestellt. Bei der Darstellung der Ergebnisse aus mehrfach imputierten Daten wurden die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten und der Grad ihrer fehlenden Daten zusammengefasst. Angesichts der hohen Anzahl von Endpunkten und der großen Dimension der zu testenden Kovariaten, der unbekannten Verteilung und Qualität der Daten, möglicherweise nichtlinearer Funktionen in den Daten und einiger anderer Bedingungen (Ungleichgewicht zwischen den Vergleichsgruppen, Registerdaten, Multikollinearität zwischen den unabhängigen Variablen), wurden sog. bedingte Inferenzbäume (Conditional Inference Trees) neben gemischten Modellen auch als sekundäre Analyse durchgeführt. Angesichts der Flexibilität des Conditional Inference Tree-Ansatzes wird der maximale Satz relevanter potenzieller Confounder und unabhängiger Variablen in das Modell eingegeben. Das heißt, alle Kovariaten werden als potenzielle Confounder bewertet, z. B. V0-Variablen, die sich auf die Patientenpopulation in Bezug auf Demographie und klinische Anamnese beziehen, wie z. B. Patient, Alter bei Symptombeginn, Alter bei Beginn der Behandlung, Alter, Art der SMA, Gehfähigkeit, *SMN2*-Kopienzahl, Geschlecht, Krankheitsdauer, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Rasse / ethnische Zugehörigkeit, Register (Spanien / Italien / Deutschland). Conditional Inference Tree-Modelle wurden mit den Standardeinstellungen angepasst.

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
12a	Datenzugriff und Reinigungsmethoden	Erfolgt innerhalb jedes einzelnen Registers, siehe Studiendesign und -methodik von SMArtCARE, ISMAR und CuidAME.
12b	Verknüpfung	Nicht zutreffend
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	**Gesamte Registerdaten aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME** **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population in den 3 Registern: 382 (Typ 4 lediglich 7) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 123 Gesamte adulte SMA-Population (Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4) in den 3 Registern: 235 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 75 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population in den 3 Registern: 37 (Typ 4 lediglich 3) **Unbehandelt aufgrund von Skoliose (Typ 3)** Gesamte Population: 40 **SMArtCARE** **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 246 (Typ 4 lediglich 6) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 31 Gesamte adulte SMA-Population (Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 157 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 26 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 0 **Unbehandelt aufgrund von Skoliose** Gesamte Population: 0

Registerstudie aus SMArtCARE, ISMAR und CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		ISMAR **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 105 (Typ 4 lediglich 1) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 78 Gesamte adulte SMA-Population (Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 54 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 38 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4- Population im Register: 11 (Typ 4 lediglich 1) **Unbehandelt aufgrund von Skoliose** Gesamte Population: 36 **CuidAME** **Nusinersen-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 31 (kein Typ 4) Typ 3-Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 14 Gesamte adulte SMA-Population (Typ 3 ≥ 18 Jahre und Typ 4): 24 Adulte Population mit Prä- und Post-Behandlungsdaten: 11 **BSC-Behandlung** Gesamte Typ 3- und Typ 4-Population im Register: 26 (Typ 4 lediglich 2) **Unbehandelt aufgrund von Skoliose** Gesamte Population: 4
Diskussion		
22	Finanzierung	Biogen stellt die finanzielle Unterstützung für die Registerstudie. Die Daten werden durch das Department of Health Sciences, Universität von Genua, Italien ausgewertet.
a: nach Benchimol 2015 unter Berücksichtigung des RECORD-Statements [111].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß RECORD dar.

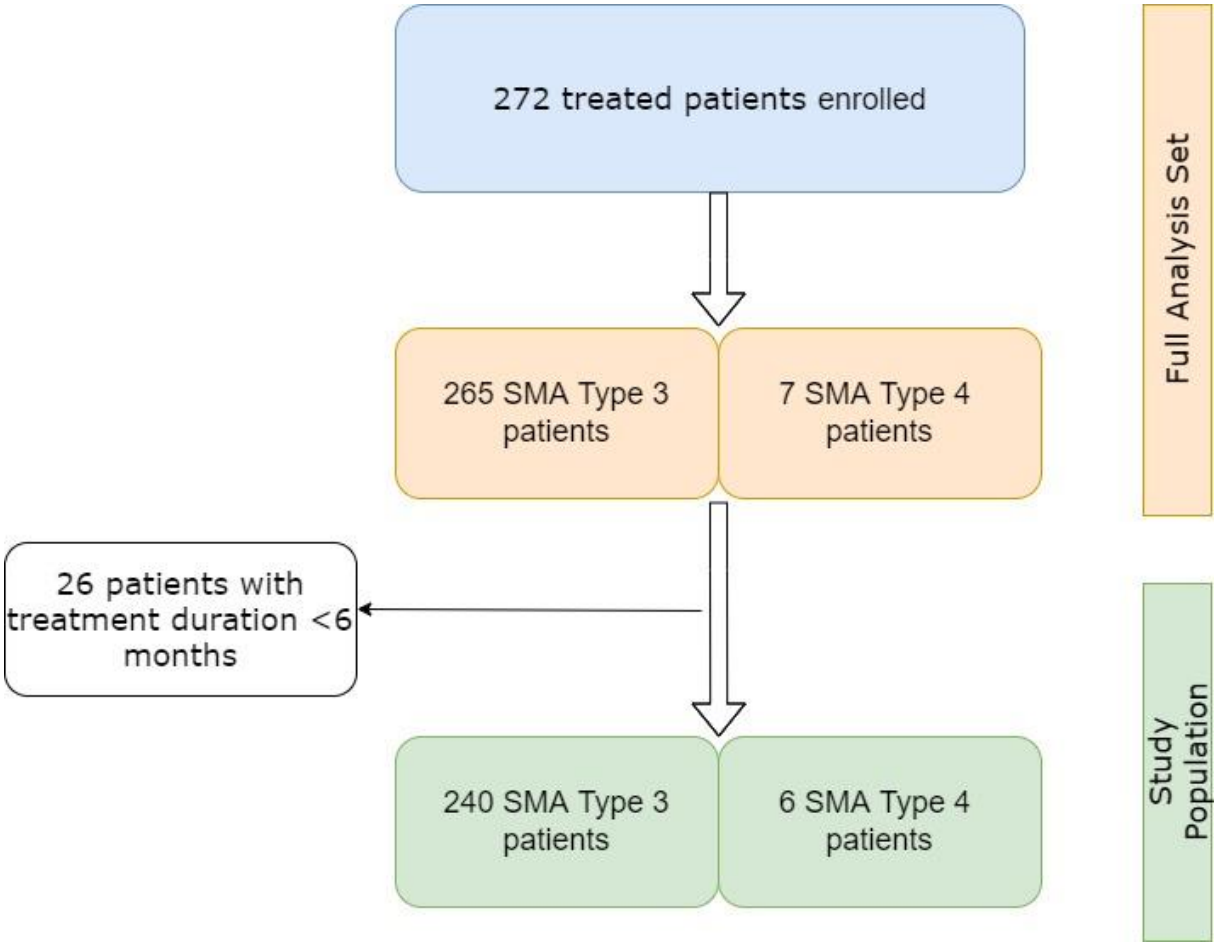


Abbildung 4-150: Patientenfluss SMArtCARE

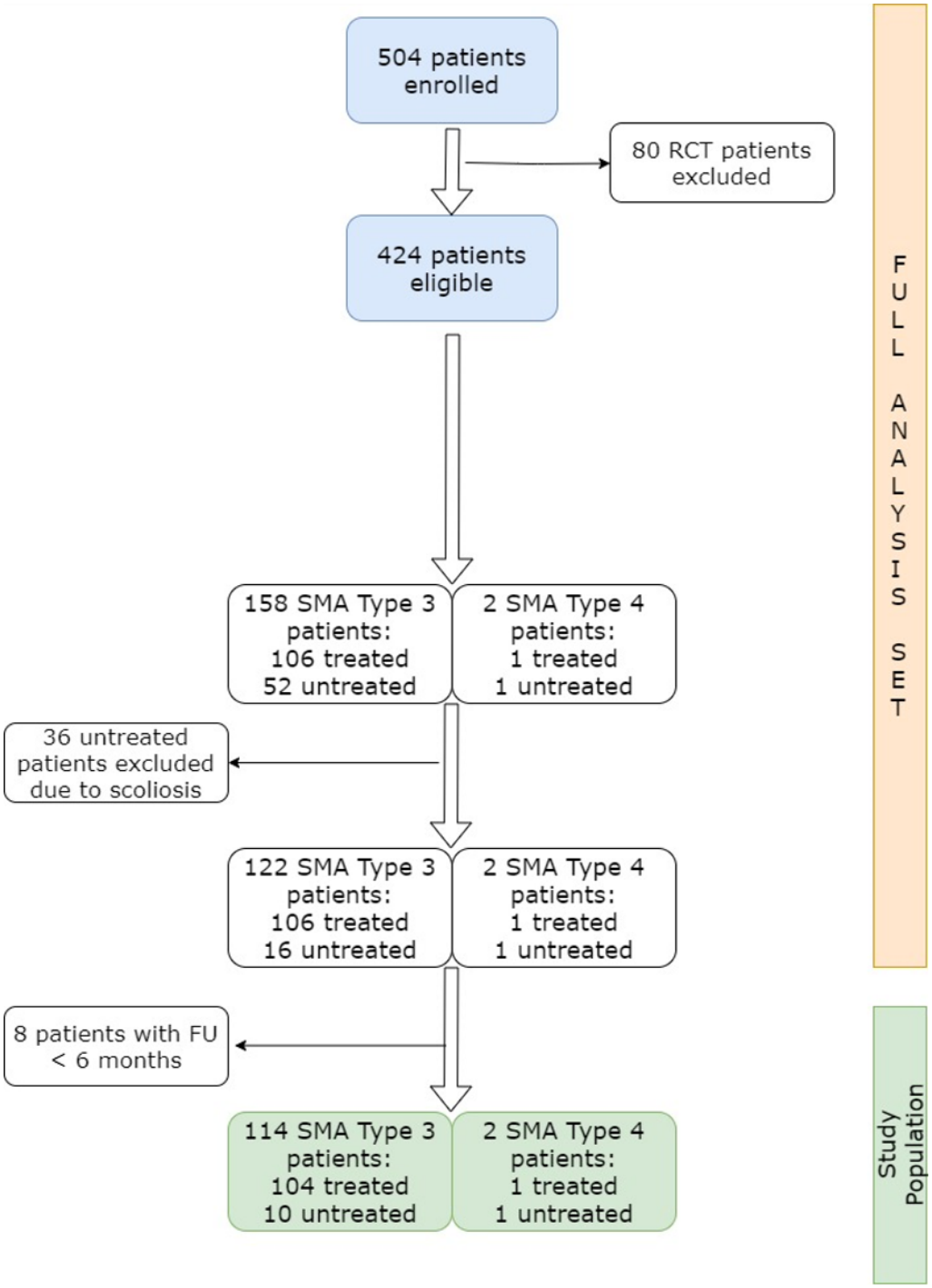


Abbildung 4-151: Patientenfluss ISMAR

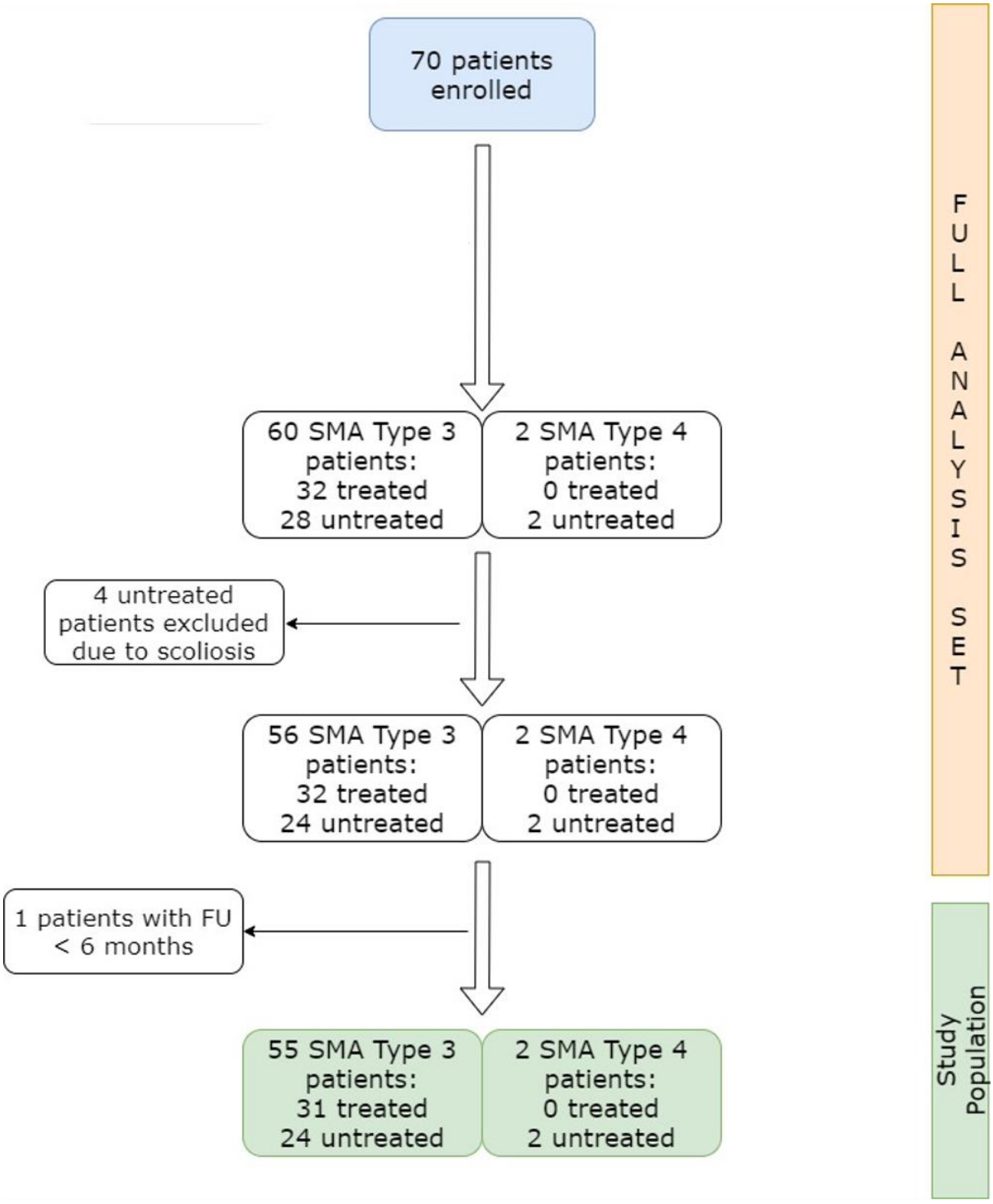


Abbildung 4-152: Patientenfluss CuidAME

Tabelle 4-401 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SMArtCARE Register nach RECORD-Statement

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Longitudinale Datenerfassung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie: Die SMArtCARE-Datenbank Etablierung eines prospektiven Registers (SMArtCARE) zur Erfassung von klinischen Routinedaten, um den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit SMA zu untersuchen sowie Behandlungseffekte systematisch darzustellen.
3	Zielsetzungen	Das Hauptziel des unabhängigen SMArtCARE-Registers ist die Evaluation aller 5q-SMA-Patienten, unabhängig von ihrer aktuellen Behandlung, sowie die Planung und Überwachung therapeutischer Interventionen. Dem Register liegen keine spezifischen Hypothesen zugrunde.
Methoden		
4	Studiendesign	SMArtCARE ist ein prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register im deutschsprachigen Raum. Die Daten für das Register werden bei jedem klinischen Routinebesuch der SMA-Patienten erhoben. Daten, die im Rahmen regelmäßiger Patientenbesuche vor der Aufnahme in das Register gewonnen wurden, wurden retrospektiv dokumentiert.
5	Rahmen (Setting) und Ort der Studie; relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Die Datenerfassung basiert auf einem internationalen Konsens für SMA-Register (TREAT-NMD, iSMAC). Daten für das Register werden im Rahmen regelmäßiger, klinisch empfohlener Routinebesuche der Patienten in Abhängigkeit von ihrem aktuellen Behandlungsschema gesammelt. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Follow-up-Untersuchungen hängen von dem aktuellen Behandlungsschema ab. Für die Datenerfassung werden elektronische Daten mit Hilfe eines electronic data capture (EDC)-Systems verwendet. Dieses System ist ein webbasiertes Dateneingabesystem, das durch das Universitätsklinikum Freiburg verwaltet wird. Daten werden an 50 Zentren in Deutschland, Österreich und Schweiz erhoben. Die ersten Patienten wurden im 1. Quartal 2018 in das Register aufgenommen. Die Follow-up-Phase soll so lange wie möglich andauern. Das Register sammelt Daten zu allen Patienten mit 5q-assoziierte SMA. Die Einteilung der Patienten erfolgt nach Krankheitsmerkmalen in definierten Kohorten.
6	Studienteilnehmer	**Einschlusskriterien:** • Genetisch bestätigte Diagnose der 5q-assoziierten SMA • Schriftliches Einverständnis der Patienten oder des Erziehungsberechtigten

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Ausschlusskriterien: • Weitere SMA Typen (nicht 5q-assoziierte SMA) • Patienten ohne Rechtsfähigkeit, die nicht in der Lage sind, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Registerteilnahme zu verstehen
7	Variablen	Es werden alle im Register verfügbaren Daten bei allen 5q-SMA-Patienten extrahiert.
7a	Liste der zur Klassifizierung von Expositionen, Zielgrößen, Confoundern und Effektmodifikatoren verwendeten Codes und Algorithmen	**Patientenidentifikation:** Die Abteilung für klinische Studien in Freiburg wird über neu aufgenommene Patienten mit einem Anmeldeformular informiert. Jeder Patient wird im Register durch eine eindeutige Patientenkennung (Patientennummer) identifiziert. Ein System zur Vermeidung doppelter Patienteneinträge wird implementiert. Jedes Zentrum führt ein Patientenidentifikationsprotokoll mit dem Namen aller Patienten des Registers und den entsprechenden Identifikationscodes. **Ko-Medikation:** Die Ko-Medikation wird mit Hilfe des *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)-Code in seiner neuesten Version kodiert. Die Kodierung erfolgt auf der Grundlage des gegebenen Wirkstoff- oder Handelsnamens.
8	Datenquellen/ Messmethoden	**Grundlegende Patienteninformationen (jährlich):** • Anamnese und grundlegende Informationen o Ergebnisse von Gentests (Art der *SMN1*-Mutation (z. B. Deletion / Punktmutation), *SMN2*-Kopienzahl, Mutationen in anderen bekannten genetischen Modifikatoren, falls zutreffend) • Alter bei Symptombeginn • Alter bei Diagnose • Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder Ernährungsunterstützung • Medikamentöse Behandlung • Begleitmedikation • Begleittherapien (z. B. Physiotherapie) • Anamnese (einschließlich Operationen) • Familienanamnese **Follow-up-Informationen zu routinemäßigen Patientenbesuchen:** **Aktuelle Anamnese** • Lungensymptome und -funktion (Verwendung mechanischer Beatmung (Stunden pro Tag), Tracheotomie, Peak cough flow, Vitalkapazität, Verwendung von Abhusthilfen)

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Ernährung • Verwendung einer Magensonde • Prozentsatz der oralen Nahrungsaufnahme **Orthopädische Symptome** • Schmerz (mit Lokalisation) • Skoliose: Cobb-Winkel, Chirurgie **Ermüdung (Fatigue)** **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** • Tod (Todesursache) • Krankenhausaufenthalt (Grund, Dauer und Notwendigkeit der mechanischen Beatmung) • Lebensbedrohlichkeit • Korrelation zu medikamentöser Behandlung **Änderungen bei Begleitmedikamenten und Therapien** **Vorgeschichte hinsichtlich motorischer Meilensteine gemäß WHO** **Selbsteinschätzung von Patienten oder deren Eltern hinsichtlich des Krankheitsverlaufs** **Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PROs, Lebensqualität / Belastung der Pflegekräfte)** **Klinische Untersuchungen** **Wachstum** • Erster Patientenbesuch: Körpergewicht und Körpergröße • Nachverfolgung des Körpergewichts bei jedem Besuch • Bei pädiatrischen Patienten: Bei jedem Besuch die Körpergröße und den Kopfumfang nachverfolgen, bis sie ausgewachsen sind **Vitalparameter** • Sauerstoffsättigung • Herzfrequenz • Blutdruck **Ärztliche Untersuchung** • Haut • Hals, Nasen und Ohren • Lunge • Herz • Bauch • Genitalien • Neurologie

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Beurteilung der Motorik **WHO Motor-Meilensteine und / oder HINE Subskala 2** • Kopfhaltung • Sitzen • Krabbeln • Stehen • Gehen **Physiotherapeutische Bewertungen:** • SMA Typ 1: CHOP INTEND • HFSME (wenn CHOP INTEND > 50 Punkte) • SMA Typ 2-4: HFSME, RULM, 6 MWT (bei gehfähigen Patienten) • Optional bei erwachsenen Patienten: ALS functional rating scale **Arzneimittelbehandlung (falls zutreffend)** • Durchführung einer Lumbalpunktion • Notwendigkeit einer zusätzlichen Sedierung oder Vollnarkose • Vitalfunktionen nach Lumbalpunktion • Unerwünschte Ereignisse aufgrund des Verfahrens • Informationen zu Kopfschmerzen nach Punktion **Unerwünschte Ereignisse/ Arzneimittelnebenwirkungen** Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden bei jedem Besuch gesammelt und im CRF in einem bestimmten UE-Abschnitt dokumentiert. Bei Patienten mit regelmäßiger Nachsorge umfassen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Für Patienten, die eine Behandlung erhalten, umfassen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zusätzlich mögliche behandlungsbedingte medizinische Ereignisse.
9	Bias	Ein Selektionsbias erscheint unwahrscheinlich, da alle Patienten, bei denen in den Registerzentren bis zum Datenschnitt Daten vorhanden waren, in die Analyse einbezogen wurden. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden die Ärzte gebeten, die Patienten einheitlich nach Ein- und Ausschlusskriterien einzuschließen. Die Abteilung für klinische Studien in Freiburg wird über neu aufgenommene Patienten mit einem Anmeldeformular informiert. Jeder Patient wird im Register durch eine eindeutige Patientenkennung (Patientennummer) identifiziert. Ein System zur Vermeidung doppelter Patienteneinträge wurde

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		implementiert. Jedes Zentrum führt ein Patientenidentifikationsprotokoll mit dem Namen aller Patienten des Registers und den entsprechenden Identifikationscodes. Zur Imputation fehlender Werte wurden konservative Methoden wie multiple Imputation oder Markov Chain Monte Carlo eingesetzt. Aufgrund des Registerdesigns sind die Ergebnisse potenziell verzerrt. Sie stellen die derzeit beste, verfügbare Evidenz mit Längsschnittdaten zum Krankheitsverlauf und Behandlungseinfluss von Nusinersen bei Typ 3, erwachsenen Typ 3 und Typ 4-Patienten dar. Die zur Messung der Krankheitsprogression eingesetzten Instrumente sind validiert.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in den Zentren verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung. Es findet demnach keine Fallzahlschätzung statt. Das Register zielt darauf ab, die Daten der SMA-Patienten so vollständig wie möglich zu erfassen, indem alle SMA-Patienten im deutschsprachigen Raum einbezogen werden. Es wird erwartet, dass insgesamt etwa 1000 Patienten in das Register aufgenommen werden.
11	Quantitative Variablen	**Untersuchungen** **Wachstum** • Erster Patientenbesuch: Körpergewicht und Körpergröße • Nachverfolgung des Körpergewichts bei jedem Besuch • Bei pädiatrischen Patienten: Bei jedem Besuch Körpergröße und Kopfumfang nachverfolgen, bis sie ausgewachsen sind **Physiotherapeutische Bewertungen:** • SMA Typ 1: CHOP INTEND • HFSME (wenn CHOP INTEND > 50 Punkte) • SMA Typ 2-4: HFSME, RULM, 6MWT (bei gehfähigen Patienten) • Optional bei erwachsenen Patienten: ALS functional rating scale Ein Anstieg in den jeweiligen Instrumenten steht für einen besseren Zustand.
12	Statistische Methoden	Das Hauptziel dieses Registers ist die Dokumentation aller mit 5q-SMA diagnostizierten Patienten. Die statistische Analyse wird hauptsächlich deskriptiv sein. a) Kontinuierliche Variablen werden nach arithmetischem Mittel, Standardabweichung, Minimum, 25 %-Quantil, Median, 75 %-Quantil, Maximum und der Anzahl vollständiger und fehlender Beobachtungen

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		zusammengefasst. Gegebenenfalls können kontinuierliche Variablen auch in Kategorien dargestellt werden. Relative Häufigkeiten werden durch die Gesamtzahl in % angegeben. Zu verschiedenen Zeitpunkten dokumentierte medizinische Daten, z.B. Labordaten werden zusammengefasst. Es werden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, um den Effekt des Alters zu Beginn der Behandlung, der *SMN2*-Kopienzahl und der motorischen Funktion zu bewerten, die entweder als CHOP INTEND, RULM, HFMSE-Score, 6MWT, WHO Motorische-Meilensteine oder ALS-FRS-R definiert sind. Multivariate Regressionsanalyse mit Rückwärts-Selektion der Variablen (p = 0,1) wurde durchgeführt. Zur Korrelationsanalyse wird eine Spearman-Korrelationsanalyse verwendet. b) Die Patienten werden nach Krankheitsmerkmalen in Kohorten eingeteilt, und Analysen werden in diesen Untergruppen durchgeführt, wenn in einer Kohorte > 10 Patienten beobachtet werden. c) Sofern im Einzelfall nicht anders angegeben, werden fehlende Werte nicht ersetzt und nur beobachtete Fälle analysiert. Nur teilweise fehlende Daten werden wie folgt behandelt: Wenn der Tag einer Datumsvariablen unbekannt ist, wird der Wert "15" als Tag eingefügt, und in den Auflistungen wird in einer Fußnote angegeben, dass der Tag unbekannt war. Wenn der Tag und der Monat einer Datumsvariablen unbekannt sind, wird als Tag und Monat der Wert "1. Juli" eingefügt, und in den Auflistungen weist eine Fußnote darauf hin, dass der Tag und der Monat unbekannt waren. Wenn ein Datum vollständig fehlt, wird es nicht eingefügt.
12a	Datenzugriff und Reinigungsmethoden	Der leitende Prüfarzt und die CTU sind für die Implementierung und Aufrechterhaltung von Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsystemen mit schriftlichen SOPs verantwortlich. Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) und ein Lenkungsgremium sind eingerichtet. Die Funktion des DMC / Lenkungsgremiums besteht darin, den Verlauf des Registers zu überwachen. Darüber hinaus entscheidet das DMC / Lenkungsgremium über spezifische Analysen innerhalb des Registers. Falls erforderlich, gibt das DMC / Lenkungsgremium dem koordinierenden Prüfarzt eine Empfehlung zur Änderung oder Fortführung des Registers. Die zugrunde liegenden Prinzipien für das DMC sind ethische und wissenschaftliche Aspekte für die Forschung innerhalb der SMA-Indikation. Zu diesem Zweck muss das DMC über die Einhaltung des Protokolls und der entsprechenden Dokumentation sowie über die Patientenrekrutierung informiert werden. Die DMC erhält den regulären Analysebericht zu den geplanten Analysezeitpunkten.

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Zusammensetzung und Zuständigkeiten des DMC / Lenkungsgremiums, die Struktur und die Verfahren seiner Sitzungen sowie seine Beziehung zu anderen wichtigen Mitgliedern des Studienteams werden in einer separaten Satzung festgelegt. In diesem Register wird ein *Electronic Data capture* (EDC) namens RDE-LIGHT verwendet. RDE-LIGHT ist ein auf HTML-Formularen basierendes Datenerfassungssystem, das von der *Clinical Trial Unit* des Universitätsklinikums Freiburg entwickelt, validiert und überwacht wird. Alle Daten, die innerhalb des Registers erfasst werden, werden von der verantwortlichen Person zeitnah in die registrierungsspezifischen E-Formulare eingetragen. Die Dateneingabe und Datenkorrekturen auf den E-Formularen werden automatisch in dem vom EDC-System erstellten Prüfpfad verfolgt. Jeder Patient wird im Register durch einen eindeutigen Patientenidentifikationscode (Patientennummer) identifiziert, welcher bei der Registrierung des Patienten vergeben wird und während der gesamten Teilnahme am Register und auch bei einer vorübergehenden Unterbrechung der Teilnahme, als primäre Kennung des Patienten beibehalten wird. Der Patient wird entsprechend über das Verfahren informiert. Die Daten werden mit der SAS-Software auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität geprüft. Die technischen Spezifikationen der Datenbank und der E-Formulare (z. B. Variablennamen, Dateneingabeprüfungen) werden in einem entsprechenden Plan beschrieben. Vor jeder Dateneingabe werden die Studiendatenbank und E-Formulare validiert. Das Personal, welches vor Ort für die Dateneingabe zuständig ist, erhält erst dann Zugang zur Datenbank, wenn es eine Schulung durchlaufen und ein Zugangsformular unterzeichnet hat. Anhand des Protokolls kann nachvollzogen werden, welche Daten von welcher Person zu welchem Zeitpunkt eingegeben oder geändert wurden.
12b	Verknüpfung	Nicht zutreffend
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Tabelle 4-400
Diskussion		
22	Finanzierung	Biogen stellt die finanzielle Unterstützung für das SMArtCARE-Register. Diese Finanzierungsquelle spielte bei der Gestaltung dieses Registers keine Rolle und wird auch während der Durchführung, der Analysen, der Interpretation der

SMArtCARE		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Daten und der Entscheidung über die Einreichung der Ergebnisse keine Rolle spielen. Zusätzliche Finanzierung aus anderen Quellen könnte in der Zukunft möglich sein, um die langfristige Nachhaltigkeit des Registers zu sichern.
a: nach Benchimol 2015 unter Berücksichtigung des RECORD-Statements [111].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß RECORD dar.

Es ist auf Abbildung 4-150 verwiesen.

Tabelle 4-402 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ISMAR-Register nach RECORD-Statement

ISMAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	ISMAR sammelt harmonisiert prospektiv Daten von Patienten mit genetisch bestätigter 5q-SMA. Der Hauptzweck ist, mehr über die Krankheit und das Ansprechen auf Behandlungen zu erfahren.
3	Zielsetzungen	Dieses große kollaborative Register schafft ein strukturiertes, aber flexibles System für die Sammlung prospektiver Daten, das alle Patienten mit SMA abbildet und über mehrere Jahre im Verlauf beobachtet.
Methoden		
4	Studiendesign	ISMAR ist ein prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register in Italien, Großbritannien und USA
5	Rahmen (Setting) und Ort der Studie; relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Daten werden an 16 Standorten in Italien, Großbritannien und USA erhoben. Der erste Patient wurde 2017 eingeschlossen. Das Register sammelt Daten zu allen Patienten, bei denen eine 5q-assoziierte SMA diagnostiziert wurde. Die ISMAC-Registry ist ein Web-Softwaresystem, das das ISMAC-Case Report Form (CRF) ausrichtet und als Registro ISMAC-NMD-Registrierungsportal bezeichnet wird und auf einer von Astir entwickelten, urheberrechtlich geschützt Software basiert. In Italien füllen und überprüfen alle Registermitarbeiter die CRFs mithilfe des ISMAC-Registers. Aufgrund der Art der Datensammlung unterscheiden sich die Beobachtungsszeiträume zwischen den Patienten. Dem wurden mit entsprechenden statistischen Modelle Rechnung getragen [37].
6	Studienteilnehmer	**Einschlusskriterien:** • Genetisch bestätigte Diagnose der 5q-assoziierte SMA • Schriftliches Einverständnis der Patienten oder des Erziehungsberechtigten **Ausschlusskriterien:** • Weitere SMA Typen (nicht 5q-assoziierte SMA) • Patienten ohne Rechtsfähigkeit, die nicht in der Lage sind, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Registeraufnahme zu verstehen
7	Variablen	Daten zu Patienten mit 5q-SMA werden gesammelt.
7a	Liste der zur Klassifizierung von Expositionen, Zielgrößen, Confoundern und Effektmodifikatoren	Keine Angabe

ISMAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	verwendeten Codes und Algorithmen	
8	Datenquellen/ Messmethoden	• In Form von Interviews wird erfragt: o Krankengeschichte o Operationsgeschichte o Medikamentengebrauch o Demografische Informationen (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnsitz) o Genetische Informationen (Angaben zu SMA, Ergebnis der Gentests 5q-assoziierte SMA) o Erhaltene Therapien o Eingenommene Medikamente o Einnahme von Nusinersen (Spinraza®) und Vorkommen von Nebenwirkungen an Wirbelsäule oder welche auf das Medikament selbst zurückzuführen sind • Körperliche Untersuchung: o Gewicht o Größe o Blutdruck o Herzfrequenz und Atemfrequenz o allgemeine körperliche Untersuchung o ausführliche neurologische Untersuchungen o standardmäßige motorische Untersuchung (Bewegungsbeurteilung durch Physiotherapeuten) o Fragebögen zur Motorik • Physiotherapie-Tests: o Bewertung der Kraft o Bewertung der Gelenkflexibilität o Bewertung der Muskelfunktion o SMA-spezifische Motorfunktionsskalen (z.B. HFMSE)
9	Bias	Ein Selektionsbias erscheint unwahrscheinlich, da alle Patienten, bei denen in den Registerzentren bis zum Datenschnitt Daten vorhanden waren, in die Analyse einbezogen wurden. Aufgrund des Designs des Registers sind die Ergebnisse potenziell verzerrt. Sie stellen die derzeit beste, verfügbare Evidenz mit Längsschnittdaten zum Krankheitsverlauf und Behandlungseinfluss von Nusinersen bei Typ 3, erwachsenen Typ 3 und Typ 4-Patienten dar. Die zur Messung der Krankheitsprogression eingesetzten Instrumente sind validiert.
10	Studiengröße	Es wird keine Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt, da dieses Register darauf abzielt, die Daten der SMA-Patienten so vollständig wie möglich zu erfassen, indem alle SMA-Patienten des italienischen Registers einbezogen werden. Es

ISMAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		wird erwartet, dass insgesamt etwa 800 Patienten in das Register aufgenommen werden.
11	Quantitative Variablen	**Untersuchungen** **Wachstum** • Körpergewicht und Körpergröße • Bei pädiatrischen Patienten: Bei jedem Besuch Körpergröße und Kopfumfang nachverfolgen, bis sie ausgewachsen sind **Physiotherapeutische Bewertungen:** • HINE (Subskala 2) • WHO Meilensteine • HFMSE • ULM • 6MWT • VIGNOS Skala • CHOP INTEND
12	Statistische Methoden	Das Hauptziel dieses Registers ist die Dokumentation aller mit 5q-SMA diagnostizierten Patienten. Die statistische Analyse wird hauptsächlich deskriptiv sein.
12a	Datenzugriff und Reinigungsmethoden	Die Qualitätskontrolle in Italien wird von einem *Clinical Research* Assistenten und einem Datenmanager durchgeführt. Einmal im Jahr werden Physiotherapeuten geschult und monatliche Telefonkonferenzen mit den Physiotherapeuten aus den drei Netzwerken (Großbritannien, USA und Italien) abgehalten. Es finden jährlich Interoperator-Variabilitätstests statt.
12b	Verknüpfung	keine Angabe
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Tabelle 4-400
Diskussion		
22	Finanzierung	Biogen stellt dem Register Finanzmittel zur Verfügung und arbeitet mit dem Register zusammen, hat aber kein geistiges Eigentum an den Daten oder kontrolliert Entscheidungen über die Veröffentlichung.
a: nach Benchimol 2015 unter Berücksichtigung des RECORD-Statements [111].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß RECORD dar.

Es wird auf Abbildung 4-151 verwiesen.

Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für CuidAME Register nach RECORD-Statement

CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	Longitudinale Datenerfassung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in einem landesweiten Register in Spanien
3	Zielsetzungen	Etablierung eines Registers (CuidAME) zur Erfassung von klinischen Routinedaten, um den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit SMA zu untersuchen, sowie Behandlungseffekte systematisch darzustellen.
Methoden		
4	Studiendesign	CuidAME ist ein retrospektives und prospektives, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register in Spanien
5	Rahmen (Setting) und Ort der Studie; relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Es werden in 6 Zentren in Spanien Daten erhoben. Der erste Patient wurde im Februar 2019 in das Register eingeschlossen. Der erste Jahresbericht erschien im Dezember 2019. Die Rechtmäßigkeit der Datenerhebung und -verwendung erfolgt durch eine von jedem Patienten unterzeichnete Einverständniserklärung. Die Daten sind pseudo-anonymisiert: Jeder Patient wird im Register durch einen eindeutigen Patientenidentifikationscode (Patientennummer) identifiziert.
6	Studienteilnehmer	**Einschlusskriterien:** • Genetisch bestätigte Diagnose der 5q-assoziierten SMA • Schriftliches Einverständnis der Patienten oder des Erziehungsberechtigten **Ausschlusskriterien:** • Weitere SMA Typen (nicht 5q-assoziierten SMA) • Patienten ohne Rechtsfähigkeit, die nicht in der Lage sind, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Registeraufnahme zu verstehen
7	Variablen	
7a	Liste der zur Klassifizierung von Expositionen, Zielgrößen, Confoundern und Effektmodifikatoren verwendeten Codes und Algorithmen	Die Daten sind pseudo-anonymisiert. Jedem Patienten wird ein eindeutiger Patientenidentifikationscode (Patientennummer) zugewiesen. Ein System zur Verhinderung doppelter Patienteneinträge wird implementiert. Die Datensicherheit wird gemäß dem nationalen und europäischen Recht (Allgemeine Datenschutzverordnung (EU) 2016/679 ("DSGVO")) gewährt.
8	Datenquellen/ Messmethoden	Innerhalb des Registers wird erfasst: • Beatmungsstatus • Ernährungsstatus • orthopädische Symptome (einschließlich Schmerzen, Müdigkeit und unerwünschten Ereignissen)

CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Klinische Untersuchung (einschließlich motorischer Meilensteine und Wachstumsparameter bei pädiatrischen Patienten) • CHOP INTEND • HFMSE • RULM • 6MWT
9	Bias	Ein Selektionsbias erscheint unwahrscheinlich, da alle Patienten, bei denen in den Registerzentren bis zum Datenschnitt Daten vorhanden waren, in die Analyse einbezogen wurden.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in den Zentren verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung. Es findet demnach keine Fallzahlschätzung statt. Ungefähr 450 Patienten werden in das Register aufgenommen, unabhängig vom Alter oder des Geschlechts.
11	Quantitative Variablen	• Klinische Untersuchung (einschließlich motorischer Meilensteine und Wachstumsparameter bei pädiatrischen Patienten) • CHOP INTEND • HFMSE • RULM • 6MWT
12	Statistische Methoden	Die statistische Analyse wird hauptsächlich deskriptiv sein. Zunächst wird die Datenqualität anhand der Rekrutierungszahlen und der Vollständigkeit der Daten (Prozentsatz der fehlenden Werte) bewertet. Die Zeit bis zum Ereignis wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Kontinuierliche Daten werden nach arithmetischem Mittel, Standardabweichung, Minimum, 25 %-Quartil, Maximum und der Anzahl vollständiger und fehlender Beobachtungen zusammengefasst. Gegebenenfalls können kontinuierliche Variablen auch in Kategorien dargestellt werden. Kategoriale Daten werden nach der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie und der Anzahl der fehlenden Werte zusammengefasst. Relative Häufigkeiten werden als Prozentsatz dargestellt. Analysen zu speziellen Forschungsfragen können auf Anfrage durchgeführt werden und werden in einem spezifischen statistischen Analyseplan beschrieben.
12a	Datenzugriff und Reinigungsmethoden	Es wird ein System zur Verhinderung doppelter Patienteneinträge implementiert. Jedes Zentrum führt ein Patientenidentifikationsprotokoll mit den Namen aller Patienten des Registers, wobei jedem Patienten der entsprechende Identifikationscode zugeordnet wird. Die Datensicherheit wird gemäß dem nationalen und europäischen Recht gewährleistet.

CuidAME		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
12b	Verknüpfung	Ist möglich.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Tabelle 4-400
Diskussion		
22	Finanzierung	Biogen stellt finanzielle Unterstützung für das CuidAME - Register. Diese Finanzierungsquelle spielte bei der Gestaltung dieses Registers keine Rolle und wird auch während der Durchführung, der Analysen, der Interpretation der Daten und der Entscheidung über die Einreichung der Ergebnisse keine Rolle spielen. Zusätzliche Finanzierung aus anderen Quellen könnte in der Zukunft möglich sein, um die langfristige Nachhaltigkeit des Registers zu sichern.
a: nach Benchimol 2015 unter Berücksichtigung des RECORD-Statements [111].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß RECORD dar.

Es wird auf Abbildung 4-152 verwiesen.

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 4-404 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHERISH

Studie: CHERISH (CS4)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Ionis Pharmaceuticals: Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-Onset Spinal Muscular Atrophy [CHERISH] [20]	A
clinicaltrials.gov NCT02292537: A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Patients With Later-onset Atrophy (CHERISH) [88]	B
EUCTR2014-001947-18-DE: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) [90]	C
ICTRP NCT02292537: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Nusinersen Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH) [89]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie CHERISH ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn untersucht.

1.

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:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erlitt ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der klinische Monitor informiert werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CHERISH ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden parallelen Gruppen Nusinersen mit einer Dosierung von 12 mg oder Scheinintervention randomisiert. Mit Hilfe eines IXRS wurde eine Blockrandomisierung stratifiziert nach dem Alter bei Screening (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre) durchgeführt. Die Patienten bekamen entweder 4 Dosen Nusinersen oder 4 Scheininterventionen für eine Behandlungsperiode von 9 Monaten mit anschließender 6-monatiger Follow-up Periode. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: HFMSE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Motorische Meilensteine gemäß WHO

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: RULM

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: PedsQL

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: ACEND

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: (S)UEs, Therapieabbrüche, Hospitalisierungen, schwerwiegende respiratorische Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Tabelle 4-405 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EMBRACE

Studie: EMBRACE (232SM202)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Biogen Idec Research Limited: Clinical Study Report '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' [95]	A
EudraCT Number 2014-003657-33: 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 [92]	B
clinicaltrials.gov NCT02462759: A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE) [91]	C

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 EMBRACE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die nicht für die Studien ENDEAR oder CHERISH geeignet waren, untersucht. Die Studie EMBRACE besteht aus zwei Teilen: Teil 1 als doppelblinde Phase und Teil 2 als offene Behandlungsphase.

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:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung sicherzustellen, durften sich die Eltern/Erziehungsberechtigte der Patienten während der Gabe nicht im Behandlungsraum aufhalten. Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet, es durfte sich ebenfalls nicht während der Behandlung im Behandlungszimmer aufhalten. Erfuhr ein Patient ein SUE, konnte der Prüfarzt mithilfe des IRT 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.
Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie EMBRACE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten, die aufgrund des Alters nicht an den Studien ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten, untersucht.
Patienten wurden verblindet und in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden parallelen Gruppen Nusinersen mit einer altersadjustierten Dosierung oder Scheinintervention randomisiert. Die Patienten wurden mit Hilfe eines IRT randomisiert und nach dem Alter bei Symptombeginn stratifiziert: ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate). Die Patienten bekamen entweder 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen für eine Behandlungsperiode von 10 Monaten mit anschließender 4-monatiger Follow-up Periode (Teil 1) und der Möglichkeit in die offenen Studienphase von bis zu 24 Monaten (Teil 2) überzugehen. Es gibt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tod

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung des ersten Teils der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung des ersten Teils der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung (von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie) wurde verblindet von dem zentralen, unabhängigen Entscheidungskomitee (EAC) bestimmt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: (S)UEs, Therapieabbrüche Hospitalisierungen, schwerwiegende respiratorische Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Die Verblindung erfolgte nur in Teil 1 der Studie. Teil 2 der Studie war eine offene Behandlungsphase unter Aufrechterhaltung der Randomisierung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung des ersten Teils der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für der Sicherheitsendpunkte wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Registerdaten

Tabelle 4-406 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Register SMArtCARE, ISMAR und CuidAME

Studie: SMArtCARE, ISMAR und CuidAME

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Registereintrag SMArtCARE [101]	A
SMArtCARE-Studienprotokoll [34]	B
ISMAR-Studienprotokoll [28]	C
CuidAME-Studienprotokoll [36]	D
SAP (Registeranalyse) [37]	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen

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:

Daten von Patienten vor Zulassung der medikamentösen Therapie mit Nusinersen wurden mit Daten nach Zulassung von Nusinersen verglichen. Dies lässt keine zeitliche Parallelität zu.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 Patienten des gleichen SMA-Typs (wie durch den G-BA gefordert). Confounder wurden in beiden Gruppen (Nusinersen oder DMT-unbehandelt) gleichermaßen berücksichtigt und adjustiert.

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 versorgungsnahe Daten aus drei europäischen Registern.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um versorgungsnahe Daten aus drei europäischen Registern.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HFMSE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um Daten aus drei europäischen Registern.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: RULM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um Daten aus drei europäischen Registern.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: 6MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um Daten aus drei europäischen Registern.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: (S)UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um Daten aus drei europäischen Registern. Die Daten werden nicht per MedDRA erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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:

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.