Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza®)

Biogen GmbH

Modul 4 A.3

Präsymptomatisch behandelte 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.1.1 Präsymptomatisch behandelte SMA 17
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 43
4.2.5.3 Meta-Analysen 50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 63
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 63
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 67

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 69
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 70
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 70
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 70
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 70
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 71
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 71
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 73
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 73
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 73
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 73
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 74
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 75
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 75
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 76
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 76
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 77
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 77
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 77
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 79
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 82
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 83
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 86
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 86
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 102
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 102
4.3.2.3.3.1 Überlebensrate – weitere Untersuchungen ... 103
4.3.2.3.3.2 Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung – weitere Untersuchungen ... 109
4.3.2.3.3.3 Beatmung – weitere Untersuchungen ... 112
4.3.2.3.3.4 HINE (Subskala 2) – weitere Untersuchungen ... 117
4.3.2.3.3.5 CHOP INTEND – weitere Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.3.6 HFMSE – weitere Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.3.7 Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien – weitere Untersuchungen ... 140
4.3.2.3.3.8 6MWT – weitere Untersuchungen ... 162
4.3.2.3.3.9 ACEND – weitere Untersuchungen ... 164
4.3.2.3.3.10 Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA – weitere Untersuchungen ... 166
4.3.2.3.3.11 UEs – weitere Untersuchungen ... 169
4.3.2.3.3.12 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – weitere Untersuchungen ... 188
4.3.2.3.3.13 SUEs– weitere Untersuchungen ... 191

4.3.2.3.3.14 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 197
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 197
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 198
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 198
4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie NURTURE 198
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 198
4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Patienten mit 5q-assozierter SMA 200
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 201
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 201
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 201
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 201
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 202
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 202
4.6 Referenzliste 204
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 210
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 213
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 215
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 216
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 223
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 255
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs 281

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen 15
Tabelle 4-2: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und *SMN2*-Kopien 15
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Mortalität oder Beatmung 20
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Motorik 20
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Manifestation von SMA-Symptomen 22
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Sicherheit 22
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE vs. ENDEAR-BSC 24
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Sensitivitätsanalyse) 28
Tabelle 4-9: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC 30
Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie NURTURE 34
Tabelle 4-11: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien 35
Tabelle 4-12: NURTURE – Patientencharakteristika zu Baseline 44
Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie NURTURE 44
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 66
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4 -27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 68
Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 69
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 71
Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 71
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 72
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 72
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 72
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 74
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 75
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 75
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 76
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-42: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 87

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 90
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – NURTURE 91
Tabelle 4-46: Beobachtungszeiten – NURTURE – weitere Untersuchungen 93
Tabelle 4-47: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der NURTURE-Studie – weitere Untersuchungen 94
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Populationen (Teilpopulationen aus NURTURE und ENDEAR) 100
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Populationen (Sensitivitätsanalyse NURTURE und ENDEAR) 101
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 102
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen 103
Tabelle 4-52: NURTURE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen.... 104
Tabelle 4-53: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen 104
Tabelle 4-54: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen 107
Tabelle 4-55: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Todesfälle“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen 108
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ – weitere Untersuchungen 109
Tabelle 4-57: NURTURE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen 110
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes „Beatmung“ – weitere Untersuchungen 112
Tabelle 4-59: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen 113
Tabelle 4-60: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen 115
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „HINE (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen 117
Tabelle 4-62: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen 121
Tabelle 4-63: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl an Patienten, die die motorischen Meilensteine altersgerecht erreichen“ – weitere Untersuchungen 124
Tabelle 4-64: NURTURE – Ergebnisse für „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen 129

Tabelle 4-65: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „HINE (Subskala 2)-Scores“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen ... 131

Tabelle 4-66: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Veränderung des HINE (Subskala 2)-Scores zu Baseline“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen ... 132

Tabelle 4-67: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Veränderung des HINE (Subskala 2)-Scores zu Baseline“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen ... 132

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunktes „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen ... 133

Tabelle 4-69: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen ... 134

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“ – weitere Untersuchungen ... 138

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes „Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien“ – weitere Untersuchungen ... 140

Tabelle 4-72: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl motorischer Meilensteine gemäß WHO“ – weitere Untersuchungen ... 143

Tabelle 4-73: NURTURE – Ergebnisse für „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ – weitere Untersuchungen ... 146

Tabelle 4-74: NURTURE – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien“ – weitere Untersuchungen ... 159

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Distanz des 6MWT“ – weitere Untersuchungen ... 162

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung zu Baseline ACEND“ – weitere Untersuchungen ... 164

Tabelle 4-77: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen ... 166

Tabelle 4-78: NURTURE – Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen ... 167

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ – weitere Untersuchungen ... 169

Tabelle 4-80: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ – weitere Untersuchungen ... 171

Tabelle 4-81: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen ... 172

Tabelle 4-82: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen ... 173

Tabelle 4-83: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT“ – weitere Untersuchungen ... 175

Tabelle 4-84: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ – weitere Untersuchungen ... 181

Tabelle 4-85: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen 181

Tabelle 4-86: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen 182

Tabelle 4-87: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen 183

Tabelle 4-88: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen 183

Tabelle 4-89: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit moderate UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen..... 184

Tabelle 4-90: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen 185

Tabelle 4-91: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Schwere UE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen..... 186

Tabelle 4-92: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Schwere UE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen..... 187

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen 188

Tabelle 4-94: NURTURE – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen 189

Tabelle 4-95: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Abbruch aufgrund von UE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen..... 189

Tabelle 4-96: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Abbruch aufgrund von UE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen..... 190

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunktes „SUE“ – weitere Untersuchungen 191

Tabelle 4-98: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE“ – weitere Untersuchungen..... 192

Tabelle 4-99: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen 193

Tabelle 4-100: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen 193

Tabelle 4-101: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten gemäß *SMN2*-Kopienzahl auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen..... 194

Tabelle 4-102: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „SUE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen 195

Tabelle 4-103: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „SUE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen..... 196

Tabelle 4-104: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 201
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NURTURE 223
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR 235
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NURTURE 256

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 67

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Abbildung 4-3: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ im Lebensalter von einem Jahr (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)..... 105

Abbildung 4-4: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ bei spätestem gemeinsamen Alter von 174 Tagen (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) 106

Abbildung 4-5: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ (Sensitivitätsanalyse NURTURE versus ENDEAR) 108

Abbildung 4-6: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ im Lebnsalter von einem Jahr (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)..... 114

Abbildung 4-7: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ bei spätestem gemeinsamen Alter von 174 Tagen (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) 115

Abbildung 4-8: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ (Sensitivitätsanalyse)..... 116

Abbildung 4-9: NURTURE – Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline 123

Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des CHOP INTEND von Baseline..... 137

Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie NURTURE..... 235

Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ENDEAR 254

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-minute walking distance
6MWT	6 minute walk test
ACEND	Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease
AMIS	Arzneimittel Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BSC	Best Supportive Care
CGI	Clinical Global Impression of Change
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease
CMAP	Compound muscle action potential
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
DIFF.	Differenz
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ES	Efficacy-Set
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	The Clinical Trials Search Portal
IES	Interim Efficacy Set
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
ITT	Intention-to-treat
IXRS	Interactive Voice/Web – Response System
KI	Konfidenzintervall
LP	Lumbalpunktion

Abkürzung	Bedeutung
LS	least squares
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGRSG	Multicentre Growth Reference Study Group
MMRM	Mixed Effects Model with Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NA	Not Applicable
NBB	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per-Protocol-Set
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SOC	System organ class
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 4-1 und Tabelle 4-2 geben einen Überblick über die in diesem Modulteil vorgelegten Studiendaten (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)	Typ 2 (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen)	Typ 3 (CHERISH, Register, indirekter Vergleich)	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.		

Dieses Modul 4 A.3 beschreibt den Zusatznutzen von Nusinersen für präsymptomatische Patienten in der Therapie der 5q-assoziierten SMA gegenüber BSC.

Der Zusatznutzen basiert hier auf einem indirekten Vergleich zwischen den Studien NURTURE und ENDEAR.

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

Datenquellen für Modul A.3

Die noch laufende NURTURE-Studie (232SM201, Modul 4 A.3) ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie zur Untersuchung der klinischen

Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten. Die NURTURE-Studie ließ sich ebenfalls im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren. Es werden nachfolgend (in Modul 4 A.3) Interimsdaten vom Datenschnitt zum 15. Mai 2018 dargestellt. Des Weiteren werden Daten eines indirekten Vergleichs der NURTURE-Studie mit frühsymptomatisch BSC-behandelten ENDEAR-Patienten vorgelegt.

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 4-11 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

4.1.1 Präsymptomatisch behandelte SMA

Methodik der NURTURE-Studie

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

Die noch laufende Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 5-jährigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Es werden letztlich 18 Injektionen mittels Lumbalpunktion (LP) verabreicht. Die gesamte Studiendauer pro Studienteilnehmer beträgt ca. 5 Jahre. Die Studie wird an 20 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse beinhaltet die Bewertung von 25 Patienten zum Datenschnitt 15. Mai 2018. Für jeden Patienten wurden die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

Zudem werden Daten aus einem nicht adjustierten indirekten Vergleich der NURTURE-Studie gegenüber den BSC-behandelten Patienten der ENDEAR-Studie vorgelegt. Dies erfolgte in Anlehnung an die Anforderung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Rahmen der Analyse und Bewertung eines Neugeborenenscreenings auf SMA (S18-02). Hierbei wurde basierend auf den durch das IQWiG als relevant angesehenen Charakteristika Survival of Motor Neuron 2 (*SMN2)*-Kopienzahl und der Krankheitsdauer eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien festgestellt. Die Therapieregime der beiden Studienarme wurden durch das IQWiG ebenfalls als ausreichend vergleichbar angesehen. Des Weiteren wird eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt. Sie beinhaltet den Vergleich aller NURTURE-Patienten gegen alle ENDEAR-BSC-Patienten.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wurde über die Überlebensrate und die Zeit bis zum Tod abgebildet.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über vier Endpunktkategorien (13 Endpunkte):

A. Tod oder dauerhaften Beatmung
B. Beatmung
C. Motorik: HINE Subskala 2, CHOP INTEND, HFMSE, motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien und 6MWT

D. SMA-Symptome

Lebensqualität

Die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten wurde anhand der Veränderung des ACEND im Vergleich zu Baseline evaluiert.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte

A. UEs

B. Therapieabbrüche aufgrund von UEs

C. SUEs

Sensitivitätsanalysen

Es sind a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Es sind a priori keine Subgruppenanalysen spezifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des IQWiG und der VerfO des G-BA beschrieben [5; 6]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

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

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

Es wurde ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt auf Basis der Daten von Nusinersen-behandelten Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 *SMN2*-Kopien (NURTURE) und symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA, 2 *SMN2*-Kopien und einem Krankheitsbeginn im Alter von ≤ 12 Wochen (ENDEAR) versus BSC-Behandlung.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Daten zum nicht adjustierten indirekten Vergleich einem aktuellen Interims-Datenschnitt aus 2019 entnommen worden sind, da sie eine umfassendere Analyse und Gegenüberstellung der Daten und somit einen Vergleich gewährleisten konnten. Für den Datenschnitt 2019 liegt planmäßig kein CSR vor. Die ansonsten dargestellten Daten zur NURTURE-Studie entstammen dem Datenschnitt aus 2018 mit dazugehörigem CSR.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von Nusinersen bei präsymptomatischen SMA-Patienten erfolgt in Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-6. Der Vergleich von NURTURE versus ENDEAR-BSC ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Mortalität oder Beatmung

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
Mortalität	
Überlebensrate	Nach einer Behandlungsdauer von bis zu 30 Monaten (Tag 897) verstarb kein Patient.
Tod oder Beatmung	
Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie	4 Patienten benötigten eine Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie.
Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag oder Tracheotomie	4 Patienten benötigten eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag.
Zeit bis zum Tod oder zur Beatmung ≥ 16 Stunden/Tag für ≥ 21 Tag oder Tracheotomie	Kein Patient benötigte dauerhafte Beatmung
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population Quelle: Studienbericht [7]	

Insgesamt benötigten 4 Patienten eine Beatmung von ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie bzw. ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag oder Tracheotomie (Tabelle 4-3). Alle Patienten benötigten eine Ateminterventionen im Zusammenhang mit akuten, reversiblen Infektionen. Kein Kind benötigte eine Tracheotomie oder dauerhafte Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage. Alle vier Patienten mit Beatmung erreichten weiterhin motorische Meilensteine.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Motorik

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
Morbidität: Motorik	
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)[1]	Der Anteil der HINE-2-Responder (Patienten, die mehr Kategorien mit Verbesserung als mit Verschlechterung der HINE- Meilensteine zeigen) betrug an Tag 64 72 % und bei allen weiteren Besuchen bis zum Tag 778 waren alle Patienten Responder (100 %).
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2)[1]	Die Meilensteine gemessen innerhalb des HINE-2 stiegen stetig von Baseline zu Tag 778. 24 Patienten (96 %) erreichten das Sitzen (dreht sich im Sitzen). 16 Patienten (64 %) erreichten das selbständige Gehen.

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
Morbidität: Motorik	
Erreichen motorischer Meilensteine gemäß WHO	Kein Patient hatte zu Baseline einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreicht. Bereits an Tag 64 konnte eine Verbesserung in den motorischen Meilensteinen beobachtet werden. An allen Folgetagen erreichten die Patienten eine beständige Verbesserung in den motorischen Meilensteinen.
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO	Die Patienten erreichten durchgehend individuelle motorische Meilensteine gemäß WHO im Vergleich zu Baseline. Der überwiegende Teil der Patienten behielt diese Meilensteine auch bis zum letzten Studienbesuch des hier vorgelegten Datenschnitts 2018 bei. Alle 25 Patienten erreichten unabhängiges Sitzen, 22 Patienten (88 %) erreichten das Gehen mit Unterstützung, und 17 von 22 Patienten (77 %) mit einer Bewertung im Alter von > 15,3 Monaten hatten das freie Gehen erreicht. Vier Patienten hatten vorübergehende Veränderungen (Verluste) der motorischen Meilensteinleistung gemäß WHO.
Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien	50 % der Patienten konnten im Alter von 10,3 (Min: 6,7; Max: 10,5) Monaten frei sitzen. Stehen mit Unterstützung wurde im Median in einem Alter von 10,4 Monaten erreicht, Gehen mit Unterstützung in einem Alter von 13,2 Monaten. Das mediane Alter beim freien Stehen bzw. Gehen betrug 17,9 bzw. 18,4 Monate.
Veränderung des CHOP INTEND-Scores	Von Baseline bis zum letzten Studienbesuch erzielten alle 25 Patienten eine Verbesserung bei der CHOP INTEND-Gesamtpunktzahl, was im natürlichen Verlauf von SMA nicht beobachtet werden kann. 15 von 25 Patienten erreichten die Höchstpunktzahl von 64.
6MWT	Patienten, die frei gehen erlernt hatten, wurden mit dem 6MWT bewertet. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts waren für 5 Patienten Ergebnisse des 6MWT verfügbar. Die gelaufene Gesamtdistanz für 4 der 5 Patienten betrug zwischen 125 und 178 Meter.
6MWT = 6 minute walk test, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, WHO = World Health Organization, Quelle: Studienbericht [7]	

Basierend auf den Aussagen der Eltern erreichten alle Kinder die Meilensteine früher im Vergleich zu der Bestätigung der Meilensteine durch das Studienzentrum. Hintergrund hierfür sind die Besuchsintervalle von bis zu 4 Monaten zwischen den Studienbesuchen. Die Beurteilung durch das Studienzentrum wird als unabhängiger und valider betrachtet. Auch unter dieser später erfolgten Endpunkterhebung, erreichen viele Kinder die Meilensteine altersgerecht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Manifestation von SMA-Symptomen

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
Morbidität: SMA-Erkrankung	
Anteil der Patienten mit klinisch manifester SMA	Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 13 Monaten (n = 25 erreichten bisher 13 Monate im Studienverlauf) 48 % (12/25 Patienten). Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 24 Monaten (n = 16 erreichten bisher 24 Monate im Studienverlauf) 44 % (7/16 Patienten).
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population Quelle: Studienbericht [7]	

Protokoll-definierte Symptome einer SMA wurden an Tag 365 (13 Monate alt) bei 12 Patienten und am Tag 700 (24 Monate alt) bei 7 Patienten beobachtet. Der häufigste Grund war eine Wachstumsstörung oder das Versagen, altersgerecht Meilensteine zu erreichen. Im Alter von ungefähr 2 Jahren (Tag 700) konnten alle 7 Patienten, bei denen SMA-Symptome auftraten, ohne Unterstützung sitzen, und 4 Patienten konnten mit Unterstützung gehen (Tabelle 4-5).

Lebensqualität: Der ACEND wurde erstmals an Tag 700 erhoben. Eine Auswertung im Vergleich zu Tag 700 (Baseline) wird für den nächsten Datenschnitt erwartet.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE – Sicherheit

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
Sicherheit: unerwünschte Ereignisse	
UEs	UEs in SOC: • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 24 Patienten (96 %) • UEs SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: 18 Patienten (72 %) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 18 Patienten (72 %) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 16 Patienten (64 %) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: 16 Patienten (64 %) • Untersuchungen: 12 Patienten (48 %) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: 11 Patienten (44 %) • Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: 7 Patienten (28 %) • Erkrankungen des Immunsystems: 7 Patienten (28 %) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 7 Patienten (28 %) • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Dimension **Endpunkt**	**Ergebnis** **N = 25**
	7 Patienten (28 %) • Erkrankungen des Nervensystems: 7 Patienten (28 %) • Herzerkrankungen: 5 Patienten (20 %) • Augenerkrankungen: 4 Patienten (16 %) UEs gemäß Preferred Terms (PT) (relevante): • Pyrexie: 18 Patienten (72 %) • Infektion der oberen Atemwege: 17 Patienten (68 %) • Nasopharyngitis: 11 Patienten (44 %) • Husten: 10 Patienten (40 %)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Es traten keine UEs auf, die zu einem Therapieabbruch führten.
SUEs	SUEs gesamt: 9 von 25 Patienten (36 %) SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach SOC: • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 8 Patienten (32 %) • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 3 Patienten (12 %) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 2 Patienten (8 %) SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT: • Pneumonie: 4 Patienten (16 %) • Atemstörung: 2 Patienten (8 %) • Respiratorischer Syncytialvirus: 2 Patienten (8 %) Alle SUEs führten zu einem Krankenhausaufenthalt.
(S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, PT = Preferred Terms, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [7]	

Alle 25 Patienten hatten mindestens 1 UE (Tabelle 4-6). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen der oberen Atemwege, Pyrexie, Nasopharyngitis und Husten. Bei den meisten Patienten traten UEs auf, die entweder mild (7 Patienten/28 %) oder moderat (13 Patienten/52 %) waren. 5 Patienten (20 %) hatten schwere UEs. Bei keinem Patienten traten UEs auf, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Abbruch der Studie führten. Neun Patienten (36 %) hatten mindestens ein SUE. Die meisten SUEs waren mit Erkrankungen der Atemwege verbunden. Zu diesen zählten eine Pneumonie (4 Patienten/16%) und Bronchiolitis des respiratorischen Syncytialvirus sowie Atemstörung (jeweils 2 Patienten/8 %). Bei keinem Patienten traten SUEs auf, die zum Abbruch der Studienbehandlung oder zum Abbruch der Studie führten.

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Da präsymptomatische Patienten gemäß Definition noch keine Symptome aufweisen und somit die Herausforderung besteht, Patienten mit gleicher Ausprägung der Erkrankung für den indirekten Vergleich auszuwählen. Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, bei denen Symptome vor einem Alter von 12 Wochen auftraten und die 2 *SMN2*-Kopien hatten.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE vs. ENDEAR-BSC

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität			
Überlebensrate	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 100 vs. 78 (% Patienten) OR: 9,62 [0,475; 194,830] p = 0,1402 RR: 1,27 [0,973; 1,655] p = 0,0782 Spätestes gemeinsames Alter[2]: 100 vs. 89 (% Patienten) OR: 4,70 [0,209; 105,787] p= 0,3303 RR: 1,12 [0,917; 1,357] p = 0,2740	Es lag im Lebensalter von einem Jahr ein nummerisch geringeres Risiko zu versterben vor.	Kein NURTURE-Patient verstirbt. Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig.
Zeit bis zum Tod	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 0 vs. 22 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: NA [NA; NA] p = NA Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 11 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. NA [4,4; NA] HR = NA [NA; NA] p = NA	22 % bzw. 11 % der BSC-Patienten verstarben innerhalb der ENDEAR-Studie. Kein Patient verstarb innerhalb der NURTURE-Studie.	Kein NURTURE-Patient verstirbt. Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen in Ereigniszeitanalysen ist nicht aussagekräftig.

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Beatmung			
Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 100 vs. 72 (% Patienten) OR: 12,63 [0,638; 250,044] p = 0,0959 RR: 1,36 [1,010; 1,841] p = 0,0430 Spätestes gemeinsames Alter[2]: 100 vs. 89 (% Patienten) OR: 4,70 [0,209; 105,787] p = 0,3303 RR: 1,12 [0,917; 1,357] p = 0,2740	Es lag ein im Alter von einem Jahr ein signifikant geringeres Risiko dauerhaft beatmet zu werden vor.	**Zusatznutzen, Ausmaß: gering**
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 0 vs. 28 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. NA [15,0; NA] HR: NA [NA; NA] p = NA Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 11 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. 13,6 [6,0; NA] HR: 0 [0; Inf] p = 0,9995	28 bzw. 11 % der Patienten wurden innerhalb der ENDEAR-Studie dauerhaft beatmet. Kein Patient innerhalb der NURTURE-Studie erforderte eine dauerhafte Beatmung.	Kein NURTURE-Patient wurde dauerhaft beatmet. Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen in Ereigniszeitanalysen ist nicht aussagekräftig.
Motorik			
Veränderung des HINE (Subskala 2) zu Baseline	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 17,00 (3,91) vs. -0,13 (1,46) [MW (SD)] Hedges'g: 5,00 [3,196; 6,804] Spätestes gemeinsames Alter[2]: 12,00 (2,83) vs. 1,00 (1,00) Hedges'g: 4,38 [-1,782; 10,546]	Kinder im Alter von einem Jahr mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie wiesen eine dramatische Verbesserung ihrer motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Kindern mit symptomatischer BSC-Therapie auf.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Sicherheit			
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren UE	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 7 vs. 83 (% Patienten) OR: 0,01 [0,001; 0,154] p = 0,0005 RR: 0,08 [0,012; 0,537] p = 0,0094 Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 39 (% Patienten) OR: 0,05 [0,003; 0,957] p = 0,0467 RR: 0,08 [0,005; 1,282] p = 0,0742	Es lag ein signifikant geringeres Risiko, ein schweres UE zu erleiden, vor.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Anzahl der Patienten mit Rückenschmerzen	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 0 vs. 0 (% Patienten) OR: NA [NA; NA] p = NA RR: NA [NA; NA] p = NA Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 0 (% Patienten) OR: NA [NA; NA] p = NA RR: NA [NA; NA] p = NA	Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rückenschmerzen.	Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig.
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu Therapieabbruch führten	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 0 vs. 22 (% Patienten) OR: 0,10 [0,005; 2,105] p = 0,1402 RR: 0,13 [0,008; 2,270] p = 0,1629 Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 17 (% Patienten) OR: 0,14 [0,007; 3,003] p = 0,2105 RR: 0,17 [0,009; 3,045] p = 0,2285	22 % bzw. 17 % der Patienten innerhalb der ENDEAR-Studie brachen die Therapie aufgrund eines UEs ab. Kein NURTURE-Kind brach bisher die Therapie aufgrund eines UEs, ab.	Zusatznutzen nicht belegbar
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 40 vs. 89 (% Patienten) OR: 0,08 [0,014; 0,502] p = 0,0067 RR: 0,45 [0,237; 0,854] p = 0,0146 Spätestes gemeinsames Alter[2]:	89 % der Patienten erlitten innerhalb der ENDEAR-Studie im Alter von einem Jahr ein SUE, wohingegen lediglich 40 % der Patient innerhalb der NURTURE-Studie	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
	40 vs. 39 (% Patienten) OR: 1,05 [0,258; 4,256] p = 0,9481 RR: 1,03 [0,440; 2,402] p = 0,9481	ein SUE erfuhren. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Nusinersen.	
Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Rückenschmerzen (SUE)	Im Lebensalter von 1 Jahr[1]: 0 vs. 0 (% Patienten) OR: NA [NA; NA] p = NA RR: NA [NA; NA] p = NA Spätestes gemeinsames Alter[2]: 0 vs. 0 (% Patienten) OR: NA [NA; NA] p = NA RR: NA [NA; NA] p = NA	Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden Rückenschmerzen.	Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig.

[1] Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %
[2] Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Kinder mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien zeigten eine signifikante Verbesserung SMA-bedingter Symptome und UEs im Vergleich zu Kindern mit BSC-Therapie, 2 *SMN2*-Kopien und einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen. Zusammengefasst bedeutet das einen **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Nusinersen-Therapie (Tabelle 4-9).

Es werden auch Daten zu der gesamten Population der Studie NURTURE (N = 25) versus ENDEAR-BSC (N = 41) vorgelegt. Die Daten dienen als Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Sensitivitätsanalyse)

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) **Dimension** **Endpunkt**	**NURTURE-Nusinersen (N = 25) vs. ENDEAR-BSC (N = 41)** ***NURTURE vs. ENDEAR*** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität			
Todesfälle	0 vs. 39 (% Patienten) OR: 33,00 [1,878; 580,009] p = 0,0168 RR: 20,43 [1,279; 326,225] p = 0,0328	Es lag ein dramatisch geringeres Sterberisiko in der NURTURE-Studie mit Nusinersen-Behandlung vor.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Zeit bis zum Tod	0 vs. 39 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. NA [23,1; NA] HR: NA [NA; NA] p = NA	39 % der BSC-Patienten verstarben innerhalb der ENDEAR-Studie. Kein Patient verstarb innerhalb der NURTURE-Studie.	Kein NURTURE-Patient verstarb. Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen in Ereigniszeitanalysen ist nicht aussagekräftig.
Beatmung			
Anzahl der Patienten mit dauerhafter Beatmung	0 vs. 32 (% Patienten) OR: 24,16 [1,366; 427,262] p = 0,0298 RR: 16,71 [1,037; 269,411] p = 0,0471	Es lag ein dramatisch signifikant geringeres Risiko dauerhaft beatmet zu werden vor.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0 vs. 32 (% Patienten) NA [NA; NA] vs. NA [22,6; NA] HR: NA [NA; NA] p = NA	32 % der Patienten wurden innerhalb der ENDEAR-Studie dauerhaft beatmet. Kein Patient innerhalb der NURTURE-Studie erforderte eine dauerhafte Beatmung.	Kein NURTURE-Patient wurde dauerhaft beatmet. Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen in Ereigniszeitanalysen ist nicht aussagekräftig.
Motorik			
Veränderung des HINE (Subskala 2) zu Baseline	21,56 (2,45) vs. -0,21 (1,39) [MW (SD)] Hedges'g: 11,25 [9,087; 13,415]	Kinder mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie wiesen eine dramatische	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 25) vs. ENDEAR-BSC (N = 41) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
		Verbesserung ihrer motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Kindern mit BSC-Therapie auf.	
Sicherheit			
Anzahl der Patienten ohne 1 schweren UE	80 vs. 20 (% Patienten) OR: 0,06 [0,017; 0,211] p < 0,0001 RR: 0,24 [0,127; 0,468] p < 0,0001	Es lag ein signifikant geringeres Risiko, ein schweres UE zu erleiden, vor.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Anzahl der Patienten ohne Rückenschmerzen	100 vs. 100 (% Patienten) OR: 1,63 [0,031; 84,592] p = 0,8091 RR: 1,01 [0,946; 1,073] p = 0,8176	Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rückenschmerzen.	Zusatznutzen nicht belegbar
Anzahl der Patienten ohne UEs, die zu Therapieabbruch führten	100 vs. 61 (% Patienten) OR: 0,03 [0,002; 0,533] p = 0,0168 RR: 0,62 [0,483; 0,794] p = 0,0002	39 % der Patienten innerhalb der ENDEAR-Studie brachen die Therapie aufgrund eines UEs, ab. Kein NURTURE-Kind brach bisher die Therapie aufgrund eines UEs, ab.	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Anzahl der Patienten ohne 1 SUE	64 vs. 5 (% Patienten) OR: 0,03 [0,006; 0,149] p < 0,0001 RR: 0,08 [0,019; 0,304] p < 0,0003	95 % der Patienten erlitten innerhalb der ENDEAR-Studie ein SUE, wohingegen lediglich 36 % der Patient innerhalb der NURTURE-Studie ein SUE erfuhren. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Nusinersen.	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

NURTURE vs. ENDEAR-BSC (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) Dimension Endpunkt	**NURTURE-Nusinersen (N = 25) vs. ENDEAR-BSC (N = 41) *NURTURE vs. ENDEAR* Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnis**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens**
Anzahl der Patienten ohne schwerwiegenden Rückenschmerzen (SUE)	100 vs. 100 (% Patienten) OR: OR: 1,63 [0,031; 84,592] p = 0,8091 RR: 1,01 [0,946; 1,073] p = 0,8176	Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden Rückenschmerzen.	Zusatznutzen nicht belegbar
HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis			

Zu den methodischen Limitationen dieser Sensitivitätsanalysen gehören beispielsweise die eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen, das unterschiedliche Alter zu Baseline, die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer und die abweichenden Zeitintervalle der Studienbesuche. Nichtsdestotrotz ist das Ausmaß der Effekte in einer Größenordnungen, die darauf hinweisen, dass die Effekte nicht allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen können. Es wurde jedoch mit der Einschränkung der Patientenpopulationen auf ein Alter von 1 Jahr und der kurzen Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen dieser Verzerrung weiter Rechnung getragen und auch hier zeigen sich signifikante Effekte und ein Zusatznutzen einer präsymptomatischen Nusinersen-Behandlung gegenüber BSC. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt den erheblichen Zusatznutzen des adjustierten Vergleichs von Kindern im 1. Lebensjahr und zeigt darüber hinaus dramatische Effekte.

Tabelle 4-9: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC

NURTURE
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Beatmung • Erhöhte Anzahl der Patienten ohne Beatmung,
Morbidität: Motorik • Signifikante Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE (Subskala 2),
Sicherheit • Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 schweren UE, • Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 SUE.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
Keine signifikanten Nachteile einer Nusinersen-Gabe im Vergleich zu BSC
HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2, (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Effekte im adjustierten Vergleich nach *SMN2*-Kopienzahl und Lebensalter der Patienten, die im Rahmen des Neugeborenenscreenings gegenüber ENDEAR-Patienten unter Nusinersen-Therapie erzielt wurden, wiesen in die gleiche Richtung. Das IQWiG kam anhand der vergleichenden Daten mit Nusinersen-therapierten Kindern zu dem Ergebnis, dass *„Kinder mit diagnostizierter 5q-assoziierter SMA, 2 SMN2-Kopien und damit einer wahrscheinlichen Prognose für eine infantile SMA am meisten von einer Nusinersentherapie profitieren, wenn diese bereits präsymptomatisch begonnen wird. Die Vorteile zeigten sich insbesondere im Hinblick auf das Erreichen motorischer Meilensteine und ließen sich nicht allein durch Verzerrung erklären (dramatischer Effekt).*

Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Ergebnisse zu Kindern mit 3 SMN2-Kopien weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Kinder mit 2 SMN2-Kopien und unterstützen somit die gezeigten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns. Wären für die Vergleichsgruppe nicht nur die frühsymptomatisch, sondern alle symptomatisch behandelten Kinder aus der Studie ENDEAR berücksichtigt worden, ist davon auszugehen, dass die beobachteten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns noch größer ausgefallen wären.“ [8]

Schlussfolgerungen zur NURTURE-Studie

In der Auswertung zeigte sich ein Vorteil einer frühzeitigen Nusinersen-Behandlung von präsymptomatischen Patienten im Vergleich zu BSC-Patienten in Bezug auf ein verbessertes Erreichen motorischer Meilensteine und geringeren unerwünschten Ereignissen. Die vorgelegten Daten der NURTURE-Studie zeigen einen **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Nusinersen bei präsymptomatischer SMA.

Im Rahmen der Bewertung eines SMA Neugeborenenscreenings schlussfolgerte das IQWiG basierend auf dem indirekten Vergleich der präsymptomatisch mit Nusinersen behandelten Patienten vs. später mit Nusinersen behandelten Patienten aus der ENDEAR Studie einen dramatischen Effekt: *„Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigten sich große Effekte zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen), die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließen (dramatischer Effekt).[8]“*.

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 Modul A4.3 ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen für präsymptomatisch behandelte SMA-Patienten anhand der besten verfügbaren Evidenz der Studie NURTURE. Es werden Ergebnisse der einarmigen NURTURE-Studie und einem nicht adjustierten indirekten Vergleich der NURTURE-Studie mit der Studie ENDEAR vorgelegt. Die Daten des Vergleichs wurden in Anlehnung an die Anforderung des IQWiG im Rahmen der Analyse und Bewertung eines Neugeborenenscreenings auf SMA (S18-02) generiert [8].

Patientenpopulation

Spinraza® (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierter SMA [1]. Dieses Modul 4.3 stellt Daten zu präsymptomatischen Patienten dar.

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 European Medicines Agency (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 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 [9], wird davon ausgegangen, dass das Dosierungsschema im Laufe der Behandlung eines Patienten nicht angepasst werden muss. Simulationen, die auf dem aktualisierten Pharmakokinetik-Modell basieren, zeigten, dass sich die CSF-AUC zwischen den Altersgruppen nicht unterscheidet. Dies führte dazu, dass eine an das Alter des Patienten angepasste Dosierung nicht mehr notwendig ist.

Eine Anpassung der Dosierung innerhalb der NURTURE-Studie fand zu Protokollversion 6 statt (20. März 2017).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Endpunkt		**Auswertungsmethode**
Mortalität		
Tod		Überlebensrate
Morbidität		
Tod oder dauerhafte Beatmung[1]		Zeit bis zum Ereignis
Dauerhaften Beatmung[1]		Zeit bis zum Ereignis
Motorik	HINE (Subskala 2)	Responderanalyse Veränderung zu Baseline
	CHOP INTEND	Veränderung zu Baseline
	HFMSE	Veränderung zu Baseline
	Motorische Meilensteine gemäß WHO	Veränderung zu Baseline
	6MWT	Veränderung zu Baseline
SMA	Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA	Anzahl
Sicherheit		
UEs		Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs		Anzahl
SUEs		Anzahl

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

6MWT = 6 minute walk test, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Studientyp

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie NURTURE war eine offene, multinationale, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren pro Studienteilnehmer.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-11: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	Patienten mit präsymptomatischer oder frühsymptomatischer SMA	Patientenpopulation abweichend
2	**Intervention**	Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend
3	**Vergleichstherapie**	Keine Einschränkung[1]	[1]
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	**Studiendesign**	Klinische Studien, Interventionsstudien	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, 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.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	narrativer Review, Letter, 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.

SMA = spinale Muskelatrophie

[1] Es wurden keine Einschränkungen für eine Vergleichstherapie vorgenommen, um auch einarmige Interventionsstudien mit Nusinersen zu finden.

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung von Nusinersen umfasst die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten mit präsymptomatischer sowie frühsymptomatischer SMA [1]. Es soll spezifisch für diese Teilpopulation nach vorliegender Evidenz selektiert werden.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Nusinersen nach Maßgabe der Fachinformation [1]. Es wurden keine Einschränkungen für eine Vergleichstherapie vorgenommen, um auch einarmige Interventionsstudien mit Nusinersen zu finden.

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 4-10 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; 10-12].

Studientyp

Für die Beantwortung der Fragestellung wurde nach der bestverfügbaren Evidenz aus klinischen Interventionsstudien gesucht. Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews und Meta-Analysen werden bei dieser Selektion ausgeschlossen.

Studiendauer

Die Studiendauer wurde gemäß G-BA Beratungsgespräch auf mindestens 12 Monate beschränkt [10].

Publikationstypen

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.

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 4.3.1.4, 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 Studien für den Wirkstoff Nusinersen zu der oben genannten Fragestellung wurde am 15.09.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Nusinersen und den entsprechenden Synonymen gesucht. Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Treffern wurden keine Blöcke nach Indikation und Studientyp in der Suchstrategie verknüpft und auch keine Filter verwendet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-11) 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 Studien 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 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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

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[1]. 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.

[1] 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

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 4.3.2.3.1.4 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 (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):

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der identifizierten Studie NURTURE wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten Endpunkte als „hoch“ bewertet. Diese Bewertung und die zugrundeliegenden Quellen wie Studienberichte und die an die Zulassungsbehörden übermittelten Unterlagen 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 4.3.1.4, 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 wurde eine Studie hinsichtlich der präsymptomatischen Behandlung von SMA identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studie NURTURE.

Das Design und die Methodik dieser Studie wird in Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des TREND-Statements sowie des Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen [13; 14].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.4 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)

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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 präsymptomatisch behandelter SMA wird die NURTURE-Studie herangezogen.

Patientencharakteristika der Studie NURTURE

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

Tabelle 4-12: NURTURE – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	**Charakteristika**
Demographie	Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht, Zwillingsstatus
Krankheitsvorgeschichte	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht
Länder	USA, Italien, Deutschland, Türkei, Australien, Taiwan, Qatar
Ethnie	Hispano oder Latino, Nicht Hispano oder Latino, Nicht berichtet
Abstammung	Amerikanischer Indianer oder indigene Bevölkerung Alaskas, Asiaten, Schwarze, Hawaiianer oder Pazifik Insulaner, Kaukasier, Andere, Nicht berichtet
Krankheitsspezifische Charakteristika	*SMN2*-Kopienzahl
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	

Patientenrelevante Endpunkte der Studie NURTURE

Tabelle 4-13: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie NURTURE

Endpunkt	**Operationalisierung**
Mortalität	
Tod	Gesamtrate der Todesfälle
Morbidität	
Tod oder dauerhafte Beatmung[1]	Zeit bis zum Ereignis

Endpunkt		**Operationalisierung**
Motorik	HINE (Subskala 2)	Responderanalyse Veränderung von Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 zu Baseline
	CHOP INTEND	Veränderung von 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 (± 7 Tage) und 897 zu Baseline
	HFMSE	Listing der Einzelitems an Tag 778 bzw. 897
	Motorische Meilensteine gemäß WHO	Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO von Tag 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778 (± 7 Tage) sowie Tag 897 (± 7 Tage) zu Baseline Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien
SMA	Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA	Anzahl
Sicherheit		
UEs		**UEs (total):** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE • Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) **UEs gemäß Schweregrad** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 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
SUEs		Anzahl der Patienten mit Ereignis

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

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred terms, SOC = System organ class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

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 [5]. 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 [5].

Morbidität

Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Bei Patienten mit infantiler SMA ist die pulmonale Erkrankung, die sekundär zur neuromuskulären Schwäche auftritt, die Hauptursache für eine erhöhte Morbidität und Mortalität [15]. Eine geschwächte Atemmuskulatur ist eine häufige Konsequenz der SMA. Ein Ungleichgewicht zwischen Muskelermüdung und Belastung führt zu respiratorischem Versagen [16]. Muskuläre Schwäche und resultierende Schluckstörungen führen zu Problemen bei der Beseitigung von Atemwegssekreten und können somit zu einer Aspirationspneumonie führen, welche häufig die Todesursache bei dieser Patientenpopulation darstellt [16]. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit SMA häufig rezidivierende respiratorische Infektionen, die die Muskuläre Schwäche verstärken können [15]. Eine akute Infektion führt zu einer erhöhten Belastung der Atmung, erhöhter Muskuläre Schwäche und ineffektiver Sekretbeseitigung. Letztendlich kommt es hierbei zu einer Dekompensation der Atmung und der Notwendigkeit einer unterstützenden Beatmung [15].

Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie wurde durch den Study Medical Director über den gesamten Studienzeitraum bestimmt.

Patientenrelevanz: Die Notwendigkeit einer Beatmung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [10]. Die Zeit bis zum Tod wurde über den gesamten Studienzeitraum erfasst und wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen [5]. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [5]. Da die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung und die Zeit bis zum Tod als Einzelkomponenten patientenrelevant sind, ist auch der kombinierte Endpunkt der Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung als patientenrelevant zu betrachten.

Anteil der HINE-Responder und Veränderung des HINE zu Baseline

Der Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [17; 18]. Der HINE besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand) [18].

In der Studie erfolgte die Beurteilung der motorischen Entwicklung anhand der Subskala 2. Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26. Je höher der Score, desto höher ist die motorische Funktionsfähigkeit.

Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 statt. Im Falle dieser Studie wurden die Baselinewerte während der Screening-Phase erhoben. Responderanalysen waren folgendermaßen definiert: der Patient zeigte (i) eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte in der Kategorie „Strampeln“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren), oder der Patient zeigte eine Verbesserung um einen Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Zudem musste erfüllt sein, dass (ii) der Patient in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung zeigte. Für die Kategorie „Strampeln“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als eine Verschlechterung galt.

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

Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline

Der CHOP INTEND beinhaltet die Beurteilung der motorischen Funktion bei Patienten mit infantiler SMA anhand von 16 verschiedenen Items. Es wird einerseits durch Beobachtung (aktive Bewegungen) und andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt. Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [20].

Der Test wurde von einem Expertengremium entworfen. Der CHOP INTEND wurde als Teil einer multizentrischen natürlichen Verlaufsstudie 2011 validiert und spiegelt die Schwere der Erkrankung (Anzahl der *SMN2*-Kopien und Bedarf an Beatmung) wider. Der CHOP INTEND und das Alter oder die Beatmungspflichtigkeit korrelierten hierbei bei Patienten mit infantiler SMA signifikant. Hierbei erzielten Patienten, die eine Beatmung benötigten, einen signifikant niedrigeren Score als Patienten, die keine Beatmung benötigten [21]. Eine Erhebung des CHOP INTEND in der Studie fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 (± 7 Tage) und 897 statt.

Patientenrelevanz: Der CHOP INTEND wurde speziell für Patienten mit infantiler SMA entwickelt und hat sich in dieser Population als ein verlässliches, sicheres und klinisch relevantes Messinstrument erwiesen und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant angesehen [10; 22].

Morbidität

HFMSE

Der HFMSE besteht aus der Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) für die Bewertung körperlicher Fähigkeiten von Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit und 13 zusätzlichen Items. Dieser modifizierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [23]. 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 [24; 25]. 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 [23; 26-29].

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 [10].

Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO, Veränderung motorischer Meilensteine gemäß WHO, Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein 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 Freies Sitzen, Krabbeln, Stehen mit Unterstützung, Gehen mit Unterstützung, Freies Stehen und Freies Gehen in altersgerechten Zeitfenstern erhoben. Das Erreichen dieser Meilensteine wurde zu den Zeitpunkten 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778 (± 7 Tage) sowie Tag 897 (± 7 Tage) erhoben.

Patientenrelevanz: Die körperliche Funktionalität wie beispielsweise unabhängiges Sitzen, Stehen oder Gehen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als patientenrelevant aufgeführt [10]. 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.

6MWT

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)

[30] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [31]. 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) [32]. 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 [33]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 Patienten und 64 % der Typ 3 Patienten berichtet [34].

Der 6MWT wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [35-39].

Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA

Im Alter von 13 und 24 Monaten wurde der Anteil der Patienten erfasst, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition bekamen:

- Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde,
- Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen,
- Unfähigkeit, Stehen mit Unterstützung zu erlernen,
- Unfähigkeit zu krabbeln,
- Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen,
- Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen,
- Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen

Die hiermit erfassten SMA-typischen Symptome sind gemäß dem Beratungsgespräch mit dem G-BA patientenrelevant [10]. Hier nennt der G-BA die patientenrelevanten Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Nahrungsaufnahme) sowie die körperliche Funktionalität (z. B. unabhängiges Sitzen, Stehen, Gehen, Feinmotorik).

Sicherheit

UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und SUEs

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

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

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

Patientenrelevanz: UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [5].

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

[5] 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.

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[6] 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[7, 5] 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.

Nicht zutreffend.

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.

[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen sind für den HINE (Subskala 2) und die WHO-Meilensteine präspezifiziert.

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 4.3.1.3.1).

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.

Es waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

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[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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)[10] und Rücker (2012)[11] 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[12].

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[13, 14, 15]

---

[8] 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.
[9] 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.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] 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
[15] 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.*

Es wurde ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der *SMN2*-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 *SMN2*-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 *SMN2*-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.

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 4.3.1.4 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 4-14: 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**

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Ergebnisse zu randomisierten klinischen Studien befinden sich in Modulteil 4 A.1 und 4 A.2. Im Folgenden wird für den vorliegenden Modulteil 4A.3 entsprechend „nicht zutreffend" angegeben. Der Modulteil 4 A.3 enthält Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen".

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-14) 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 4-16: 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)**

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.

Nicht zutreffend.

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 4-14) 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 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 4-19: 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**

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht treffend.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 1: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

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

[16] unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

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

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

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

Tabelle 4 -27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-28 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
...						

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.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche 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 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 4-29: 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 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-31: 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 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 4.3.1.3.1.***

Es wurden keine indirekten Vergleiche 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 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 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

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 4-35: 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 4-36: 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 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

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

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

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).

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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

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
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
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 (altersadjustiert)
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 4-14 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 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: 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**
CS4 CHERISH NCT02292537	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
232SM202 EMBRACE NCT02462759	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
232SM203 DEVOTE NCT04089566	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS1 NCT01494701	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS2 NCT01703988	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS10 NCT01780246	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS3A NCT01839656	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS12 NCT02052791	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.
CS11 SHINE NCT02594124	A1: Patientenpopulation umfasst nicht präsymptomatische Patienten.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[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.

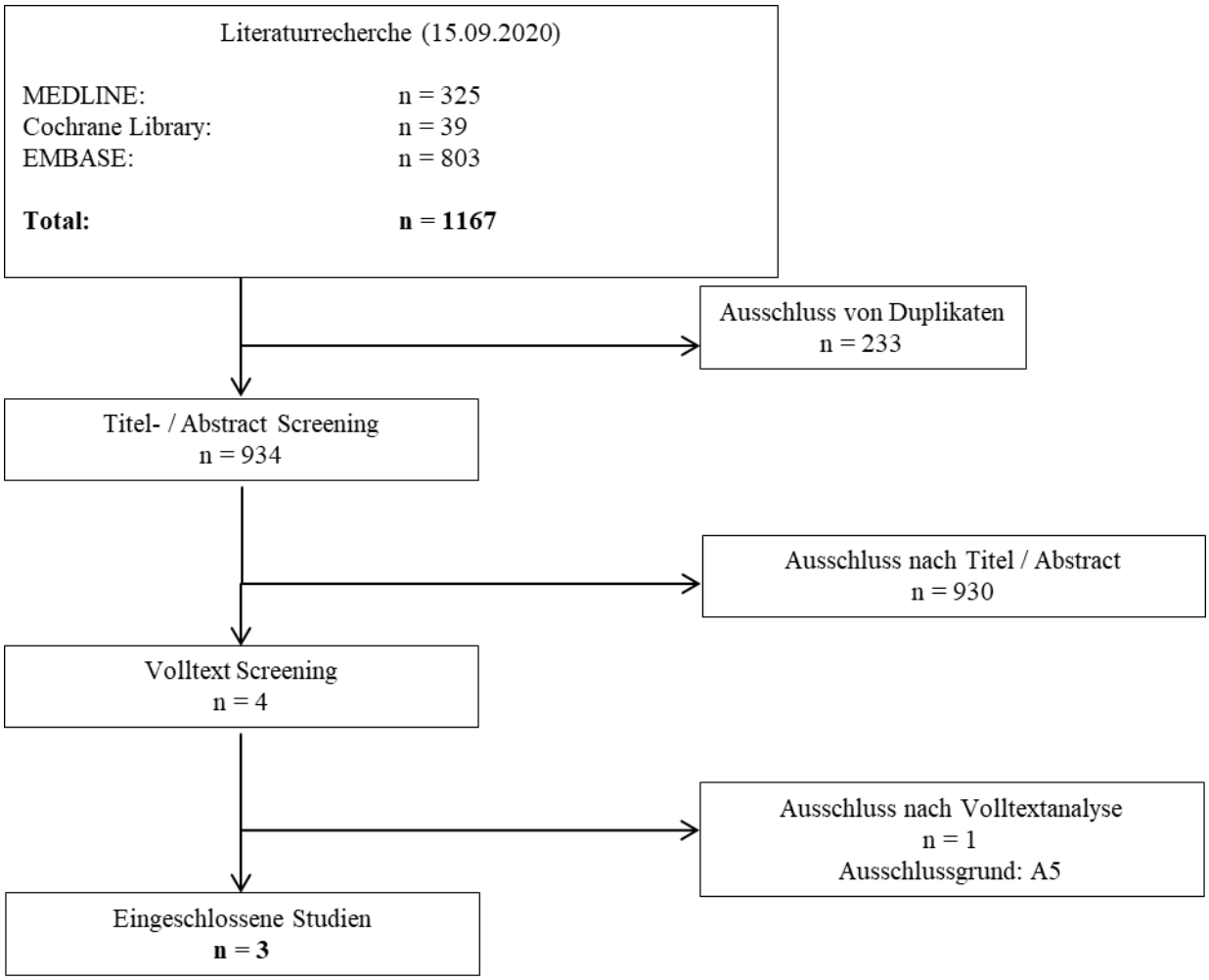


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 1167 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach Ausschluss von 233 Duplikaten wurden 934 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten vier Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden. Eine Publikation wurde im Volltext

ausgeschlossen [40] und eine konnte der Studie NURTURE [41] und zwei der Studie ENDEAR [42; 43] zugeordnet werden.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) 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 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
232SM201 NURTURE	Clinicaltrials.gov NCT02386553 [44] ICTRP NCT02386553 [45] EU-CTR 2014-002098-12 [46]	ja	ja	laufend
CS3B ENDEAR	clinicaltrials.gov Nct02193074 [47] EUCTR 2013-004422-29 [48] ICTRP Nct02193074 [49] Drks00009141 [50]	ja[1]	ja	frühzeitig abgeschlossen[2]

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.

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

Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)**
232SM201 NURTURE	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) [51] G-BA Nutzenbewertung Nusinersen [52]	ja	ja	ja
CS3B ENDEAR		ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Der Stand der Information bezieht sich auf den 15.09.2020.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-42: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
CS3B ENDEAR[1]	ja	ja[1]	nein	ja [53]	ja [47-50]	ja [42; 43]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Einarmige Studien						
232SM201 NURTURE	ja	ja	nein	ja [7]	ja Clinicaltrials.gov [44] ICTRP [45] EU-CTR [46]	ja [41]

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

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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**
232SM201 NURTURE	Offene Studie	Präsymptoma-tische SMA-Patienten (genetisch diagnostiziert, symptomfrei)	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten (n = 25) erhalten Nusinersen.	Gesamtdauer 2,5 Jahre (889 Tage) 21 Tage Screeningperiode, 26 Monate (778 Tage) Behandlungsperiode, 29 Monate (bis Tag 868) Follow-up Vorgelegter Datenschnitt: 15. Mai 2018 Datum des Studienberichts: 02.01.2019	20 Studienzentren in 10 Ländern Behandlungs-start: 20. Mai 2015 Geplantes Studienende 2025	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie) <u>Sekundäre Endpunkte</u> - Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA entwickelten - Überlebensrate - Erreichen motorischer Meilensteine anhand des HINE-Responder (Subskala 2) - Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO - Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND - Änderung im Vergleich zu Baseline im HFMSE <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - UE - SUE <u>Zusätzliche Endpunkte:</u>

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**
						- Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung - Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie) - Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tag oder Tracheotomie)
CS3B ENDEAR	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, scheininterventions-kontrolliert, parallel	Patienten mit infantiler SMA	altersadjustierte Dosis Nusinersen (n = 80) oder Scheinintervention unter BSC (n = 41)	Screeningphase: 21 Tage Behandlungsphase: 302 Tage (± 7 Tage) Follow-up-Phase: 3 Monate, bis Tag 394 (± 7 Tage) Die Studie ENDEAR wurde frühzeitig aufgrund von erzieltem	31 Zentren in 13 Ländern weltweit Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei,	Primäre Endpunkte: - Anteil der HINE-Responder (Subskala 2) Sekundäre Endpunkte: - Überlebensrate - Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen

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**
				Wirksamkeits-nachweis beendet. Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016 Finaler Ergebnisbericht: 10. Februar 2017	USA Studienzeitraum: geplant: 07/2014 – 07/2017	

BSC = Best-Supportive-Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, 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, SMA = spinale Muskelatrophie, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, USA = United States of America, WHO = World Health Organization

Quelle: Studienprotokoll [13]

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Nusinersen	BSC	Behandlungscharakteristika
232SM202 NURTURE	Zu Studienstart: Altersadjustierte Dosis von Nusinersen an den Studientagen 1, 15 ± 1 Tag, 29 ± 1 Tag, 64, 183, 302, 421, 540, 659 und 778 ± 7 Nach Markteinführung: Nusinersen 12 mg	-	Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 10 Dosen Nusinersen. Alle Patienten erhielten hierbei mindestens 7 Dosen.
CS3B ENDEAR	altersadjustierte Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302[1]	Scheinintervention an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302	Es gab zwei Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention unter BSC. Patienten erhielten sechs Dosen Nusinersen oder sechs Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Das Follow-up ohne Gabe erfolgte bis Tag 394 (± 7 Tage)

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

Nusinersen-Behandlung

Gemäß den Studienprotokollen Version 1 bis 5 der NURTURE-Studie wurde eine altersadjustierte Nusinersen-Aufdosierung (12 mg Äquivalent) mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 durchgeführt. Anschließend erhalten die Patienten eine Erhaltungsdosis von Nusinersen (12 mg Äquivalent) als intrathekale Bolusinjektion an den Tagen 183, 302, 421, 540, 659, 778, 897, 1016, 1135, 1254, 1373, 1492, 1611 und 1730 für insgesamt 18 Dosen Nusinersen. Nach Markteinführung von Nusinersen und Studienprotokollversion 6 erfolgte eine altersunabhängige Dosierung von 12 mg.

Nusinersen wurde im Rahmen der ENDEAR ebenfalls intrathekal an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 appliziert. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung berechnet

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – NURTURE

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N	**15**	**10**	**25**
Demographie			
Alter bei 1. Dosis in Tagen			
n	15	10	25
≤ 14 Tage	6 (40)	3 (30)	9 (36)
> 14 Tage ≤ 28 Tage	7 (47)	5 (50)	12 (48)
> 28 Tage	2 (13)	2 (20)	4 (16)
MW	19,5	22,3	20,6
SD	9,29	12,45	10,51
Median	19,0	23,0	22,0
25.; 75. Perzentil	12,0; 27,0	12,0; 25,0	12,0; 25,0
Min; Max	8, 41	3, 42	3, 42
Geschlecht			
n	15	10	25
Männlich	8 (53)	4 (40)	12 (48)
Weiblich	7 (47)	6 (60)	13 (52)
Ethnie			
n	15	10	25
Hispano oder Latino	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Nicht Hispano oder Latino	10 (67)	9 (90)	19 (76)
Nicht berichtet	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Abstammung			
n	15	10	25
Amerikanischer Indianer oder indigene Bevölkerung Alaskas	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Asiaten	1 (7)	2 (20)	3 (12)
Schwarze	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hawaiianer oder Pazifik Insulaner	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kaukasier	8 (53)	6 (60)	14 (56)
Andere	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Nicht berichtet	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Geographische Region			
n	15	10	25
USA	9 (60)	7 (70)	16 (64)
Italien	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Deutschland	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Türkei	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Australien	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Taiwan	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Qatar	1 (7)	0 (0)	1 (4)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Schwangerschaftsdauer (Wochen)			
n	15	10	25
MW	39,1	38,7	39,0
SD	1,25	1,06	1,17
Median	39,0	38,5	39,0
25.; 75. Perzentil	38,0; 40,0	38,0; 40,0	38,0; 40,0
Min; Max	37; 41	37; 40	37; 41
Geburtsgewicht (kg)			
n	15	10	25
MW	3,359	3,146	3,274
SD	0,6089	0,4502	0,5511
Median	3,320	3,145	3,290
25.; 75. Perzentil	2,880; 3,640	3,010; 3,450	2,940; 3,500
Min; Max	2,20; 4,36	2,14; 3,77	2,14; 4,36
Zwilling			
n	15	10	25
Ja	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Nein	12 (80)	9 (90)	21 (84)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
***SMN2*-Kopienzahl**			
n	15	10	25
2	-	-	15 (60)
3			10 (40)

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Erhebung, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, SMN = Survival of Motor Neuron, USA = United States of America
Quelle: Studienbericht [7]

Tabelle 4-46: Beobachtungszeiten – NURTURE – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2***	**Nusinersen 3 *SMN2***	**Total**
N	**15**	**10**	**25**
Monate in der Studie			
MW	26,84	23,84	25,64
SD	6,363	5,806	6,206
Median	27,30	23,03	27,14
25.; 75. Perzentil	21,91; 32,82	18,60; 29,70	20,63; 30,98
Min; Max	16,3; 35,5	15,1; 31,5	15,1; 35,5
Patientenjahre in der Studie[1]	33,55	19,86	53,41
n (%)			
≥ 365 Tage (52 Wochen)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
≥ 421 Tage (60 Wochen)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
≥ 540 Tage (77 Wochen)	14 (93)	9 (90)	23 (92)
≥ 659 Tage (94 Wochen)	12 (80)	6 (60)	18 (72)
≥ 700 Tage (100 Wochen)	11 (73)	5 (50)	16 (64)
≥ 778 Tage (111 Wochen)	9 (60)	4 (40)	13 (52)
≥ 897 Tage (128 Wochen)	6 (40)	3 (30)	9 (36)
≥ 1016 Tage (145 Wochen)	2 (13)	0 (0)	2 (8)

[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

Quelle: Studienbericht [7]

Alle Patienten waren mindestens 421 Tage in der Studie (Tabelle 4-46). Für mindestens ≥ 540 Tage befanden sich 23 Patienten (92 %) in der Studie und 2 Patienten (8 %) nahmen bereits ≥ 1016 Tage an der Studie teil. Die mediane Studienzeit betrug 826 Tage (27,14 Monate) und lag zwischen 461 und 1081 Tagen (15,1 bis 35,5 Monate).

Tabelle 4-47: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der NURTURE-Studie – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N	**15**	**10**	**25**
Verabreichte Dosen Nusinersen			
Dosierte Patienten	15 (100)	10 (100)	25 (100)
# Dosen Nusinersen, n (%)			
7	2 (13)	1 (10)	3 (12)
8	1 (7)	3 (30)	4 (16)
9	3 (20)	2 (20)	5 (20)
10	3 (20)	1 (10)	4 (16)
11	4 (27)	3 (30)	7 (28)
12	2 (13)	0 (0)	2 (8)
MW	9,8	9,2	9,6
SD	1,61	1,48	1,56
Median	10,0	9,0	10,0
25.; 75. Perzentil	9,0; 11,0	8,0; 11,0	8,0; 11,0
Min; Max	7; 12	7; 11	7; 12
Verabreichte Menge (mg)			
MW	104,12	97,49	101,47
SD	18,774	17,117	18,068
Median	106,60	94,95	105,90
25.; 75. Perzentil	94,60; 117,90	84,00; 117,90	84,00; 117,90
Min; Max	71,3; 129,9	72,0; 119,3	71,3; 129,9

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in den Dosisgruppen, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum

Quelle: Studienbericht [7]

Die NURTURE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (bis Studienprotokollversion 5 mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) bzw. einer fixen Dosierung von 12 mg (ab Studienprotokollversion 6). Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht. Erkenntnisse aus einer anderen genetischen pädiatrischen Erkrankung mit neuromuskulärem Phänotyp (Pompe-Krankheit) deuten darauf hin, dass die präsymptomatische Identifizierung und Behandlung von Säuglingen zu einem deutlich verbesserten klinischen Ergebnis führt, verglichen mit der Behandlung, die nach symptomatischer Darstellung erfolgt [54].

Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Das Volumen der Injektion wurde zunächst basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung ermittelt und anschließend altersunabhängig (12 mg) verabreicht.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Dosisverabreichung ≤ 6 Wochen alt und es lag eine genetische Dokumentation der 5q SMA homozygoten Gendeletion oder -mutation oder heterozygote Compound-Heterozygotie vor. Zudem bestand eine genetische Dokumentation von zwei oder drei Kopien des *SMN2*-Gens.

Der Studienzeitraum pro Patient beträgt ca. 5 Jahre. Die Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 5-jährigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Das Follow-up beginnt nach der letzten Dosis oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.

Das geplante Studienende ist 2025. Behandlungsstart war der 20. Mai 2015. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15. Mai 2018.

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

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten,
- Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis,
- Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA,
- Genetische Dokumentation von zwei oder drei *SMN2*-Kopien,
- CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline,
- Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes,
- Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,
- Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bis 42 Wochen bei Zwillingen
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes.

Ein Patient war nicht qualifiziert an der Studie teilzunehmen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach oder schlafend < 96 % Sauerstoffsättigung ohne Beatmung oder mit Beatmung. In Höhen > 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 % wach oder schlafend ohne Beatmung oder mit Beatmung),
- Anzeichen oder Symptome von SMA bei Screening oder unmittelbar vor der 1. Dosis (Tag 1), die nach Einschätzung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten,
- Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert,
- Erkrankung des Gehirns oder des Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde,
- Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters,
- Vorgeschichte von bakterieller Meningitis oder viraler Enzephalitis,

- Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,

- Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation,

- Diagnose des neonatalen Atemnotsyndroms, welches eine Surfactant-Ersatztherapie oder eine invasive Beatmung erfordert,

- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten,

- Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen,

- Andere nicht näher bezeichnete Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht möglich machen.

Im Rahmen der NURTURE-Studie wurden nachfolgende Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt:

- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage oder Tracheotomie)

Sekundäre Endpunkte (diese wurden bei einem Alter von ca. 13 und 24 Monaten erfasst):

- Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition entwickelten:
    - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentile der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde,
    - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen,
    - Unfähigkeit Stehen mit Unterstützung zu erlernen,

  - Unfähigkeit zu krabbeln,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen,
  - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen,
- Überlebensrate,
- Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2),
- Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO,
- Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND,
- Änderung im Vergleich zu Baseline im HFMSE,
- Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang).

Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegend unerwünschte Ereignisse,
- Klinische Laborparameter,
- EKG,
- Vitalzeichen,
- Neurologische Untersuchungen

Pharmakokinetische Endpunkte:

- Nusinersenspiegel im Liquor,
- Nusinersenspiegel im Plasma.

Zusätzliche Endpunkte:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP,
- Änderung im Vergleich zu Baseline im 6MWT,
- Änderung im Vergleich zu Baseline im PDMS-2,

- Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung,
- Anteil der Patienten, die eine thorakoabdominale Asynchronität entwickeln, gemessen durch Atemplethysmographie (RP),
- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie),
- Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tage oder Tracheotomie),
- Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Konzentration des SMN-Proteins im Liquor,
- Veränderung im Vergleich zu Baseline bei kognitiven Untersuchungen,
- Veränderung im Vergleich zu Baseline und Aufrechterhaltung der Körperzusammensetzung und Knochendichte,
- Anteil der Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Dysphagie entwickeln,
- Veränderung der Fragebögen zur Lebensqualität im Vergleich zu Baseline.

Studienpopulationsanalyse

Es wurden zwei Analyse Sets im statistischen Analyseplan definiert. Die ITT beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Dosis Nusinersen erhalten haben. Das Efficacy-Set (ES) umfasst Patienten, die die Bewertung an Tag 64 erreicht haben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ist kein Patient der Studie NURTURE verstorben oder hat die Studie abgebrochen. Daher sind ITT-Set und ES-Set identisch. Es wird für jede Tabelle die entsprechende Bezeichnung aus dem Studienbericht verwendet.

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Populationen (Teilpopulationen aus NURTURE und ENDEAR)

NURTURE vs. ENDEAR-BSC Charakteristika	**präsymptomatisch Nusinersen**	**BSC**
N	15	18
Alter bei Studieneinschluss [Monate], MW (SD)	0,57 (0,32)	4,39 (1,79)
Geschlecht [w], n (%)	7 (47)	7 (38,8)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD)	0,57 (0,32)[1]	3,21 (1,93)
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD)	-[2]	2,56 (1,51)
Alter bei Therapiebeginn [Monate], MW (SD)	0,64 (0,31)	4,82 (1,78)
Alter bei letzter Therapiegabe [Monate], MW (SD)	25,59 (6,33)	9,66 (3,92)
Anzahl der Therapiegaben, MW (SD)	9,80 (1,61)	4,56 (1,1)
Alter bei letztem Follow-up [Monate], MW (SD)	25,21 (5,58)	12,2 (4,23)
Therapieabbrecher[a] n (%)	0 (0 %)	6 (33,33)[3]

[1] Alter bei Diagnose basiert bei präsymptomatischen Kindern auf dem Alter bei Studieneinschluss
[2] Alter bei Symptombeginn wurde im Rahmen der NURTURE nicht zu Baseline erhoben
[3] Studie wurde aufgrund von frühzeitigem Wirksamkeitsnachweis abgebrochen. Dadurch konnte bei 6 Kindern (33,33 %) die vorgeschriebene Studienmedikation nicht zu Ende gegeben werden.

a: ohne Kinder, die im Studienverlauf verstarben

MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Kinder; n: Anzahl Kinder in Kategorie; SD: Standard Deviation; w: weiblich

Kinder mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien (0,64 Monate, SD: 0,31) waren bei Studieneinschluss im Mittel 3,82 Monate jünger und wurden im Mittel 4,18 Monate früher behandelt als Kinder unter BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien (4,82 Monate, SD: 1,78) (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Populationen (Sensitivitätsanalyse NURTURE und ENDEAR)

NURTURE vs. ENDEAR-BSC Charakteristika	**präsymptomatisch Nusinersen**	**BSC**
N	25	41
Alter bei Studieneinschluss [Monate], MW (SD)	0,61 (0,38)	5,41 (1,6)
Geschlecht [w], n (%)	13 (52)	24 (58,54)
Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD)	0,61 (0,38)[1]	4,37 (1,87)
Alter bei Symptombeginn [Monate], MW (SD)	-[2]	2,4 (1,17)
Alter bei Therapiebeginn [Monate], MW (SD)	0,68 (0,35)	5,93 (1,67)
Alter bei letzter Therapiegabe [Monate], MW (SD)	24,61 (6,23)	11,14 (4,6)
Anzahl der Therapiegaben, MW (SD)	9,56 (1,56)	4,51 (1,38)
Alter bei letztem Follow-up [Monate], MW (SD)	24,44 (5,74)	13,37 (5,12)
Therapieabbrecher[a] n (%)	0 (0)	10 (24,39)[3]

[1] Alter bei Diagnose basiert bei präsymptomatischen Kindern auf dem Alter bei Studieneinschluss
[2] Alter bei Symptombeginn wurde im Rahmen der NURTURE nicht zu Baseline erhoben
[3] Studie wurde aufgrund von frühzeitigem Wirksamkeitsnachweis abgebrochen. Dadurch konnte bei 10 Kindern (24,39 %) die vorgeschriebene Studienmedikation nicht zu Ende gegeben werden.

a: ohne Kinder, die im Studienverlauf verstarben

MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Kinder; n: Anzahl Kinder in Kategorie; SD: Standard Deviation; w: weiblich

Kinder mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie (0,61 Monate, SD: 0,38) waren bei Studieneinschluss im Mittel 4,8 Monate jünger und wurden im Mittel 5,25 Monate früher behandelt als Kinder unter BSC-Therapie (5,93 Monate, SD: 1,67) (Tabelle 4-49).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie gezeigten Effekte.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	***Mortalität*** Überlebens-rate/Todes-fälle, Zeit bis zum Tod	***Beatmung***	***Morbidität*** HINE	***Morbidität*** CHOP INTEND	***Morbidität*** HFMSE
NURTURE	ja	nein	ja	ja	ja
NURTURE/ ENDEAR	ja	ja	ja	ja	nein
	Morbidität WHO Meilen-steine	***Morbidität*** 6MWT	***Morbidität*** Klinisch manifeste SMA	***Sicherheit*** UEs	***Sicherheit*** SUE
NURTURE	ja	ja	ja	ja	ja
NURTURE/ ENDEAR	nein	nein	nein	ja	ja
	Sicherheit Therapie-abbrüche aufgrund von UEs				
NURTURE	ja				
NURTURE/ ENDEAR	ja				
CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse					

4.3.2.3.3.1 Überlebensrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen berichtet. Hieraus ergab sich die berichtete Überlebensrate der Patienten. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u> • Anzahl Überlebende <u>Statistische Auswertung:</u> Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv. Basis der Analyse ist das Safety Set. Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.

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.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-52: NURTURE – Ergebnisse für „Überlebensrate“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N	**25 (100)**
Anzahl der Überlebenden	
n (%)	25 (100)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Überlebenden Quelle: Studienbericht [7]	

Es verstarb kein Patient bis zum Datenschnitt 15. Mai 2018.

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-53: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**		**BSC-Therapie**		**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
verstorben	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**HR[c]**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Im Lebensalter von 1 Jahr[a]	15	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	18	NA [NA; NA]; 4 (22 %)	0	[0; Inf]	0,9991
Spätestes gemeinsames Alter[a,b]	15	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	18	NA [NA; NA]; 2 (11 %)	0	[0; Inf]	0,9994
a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 % b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage c: Cox-Modell HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; NA: not available							

Kein Kind mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien verstarb, wohingegen unter BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien 4 Kinder (22 %) im Alter von einem Jahr bzw. 2 Kinder (11 %) nach 174 Tagen (spätestes gemeinsames Alter) verstarben (Tabelle 4-53). Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig und es kann keine Berechnung durchgeführt werden (95 %-KI = [0-Inf]).

Im Folgenden sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven abgebildet.

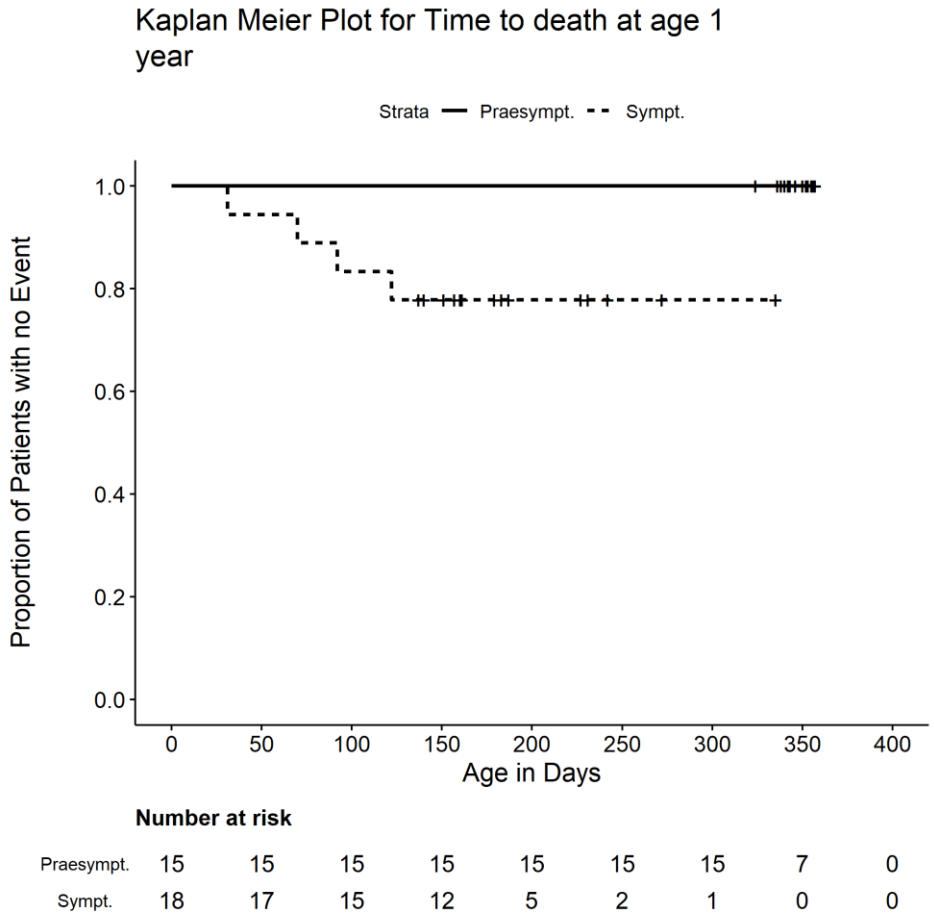


Abbildung 4-3: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ im Lebensalter von einem Jahr (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)

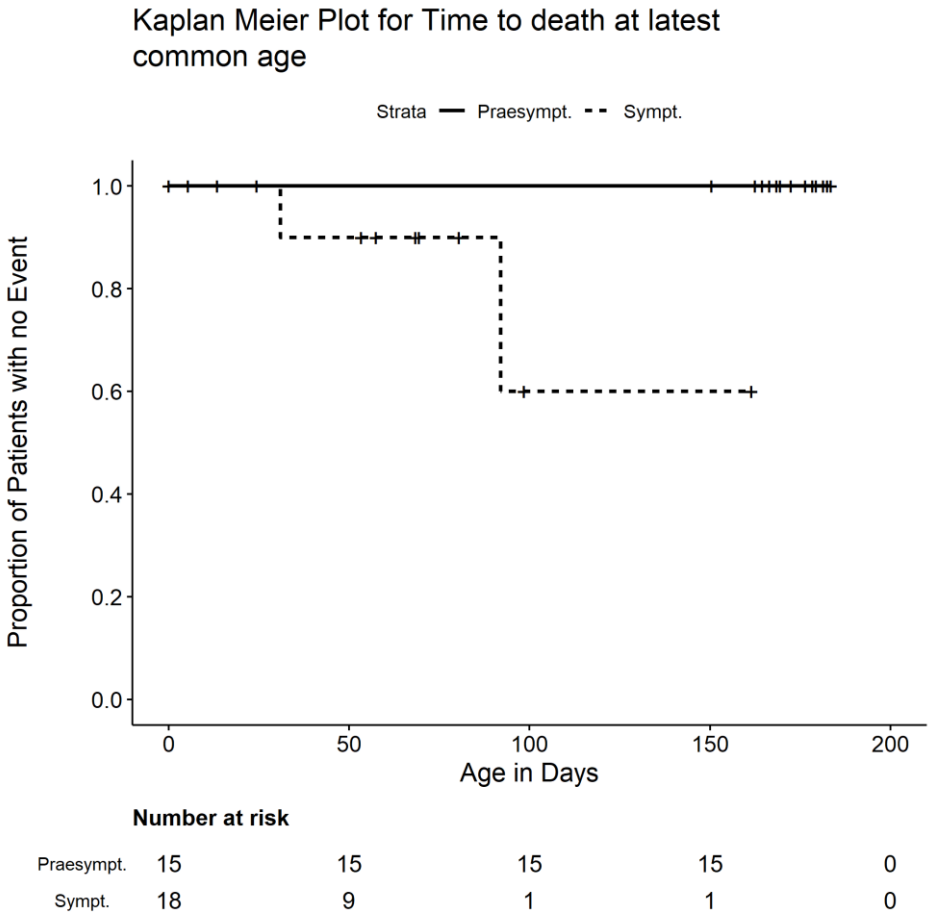


Abbildung 4-4: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ bei spätestem gemeinsamen Alter von 174 Tagen (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)

Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse beinhaltet alle ENDEAR-BSC-Patienten (N = 41) und alle NURTURE-Patienten (N = 25).

Tabelle 4-54: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**		**BSC-Therapie**		**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
verstorben	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**HR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
	25	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	41	NA [23,1; NA]; 16 (39 %)	NA	[NA; NA]	NA

Cox-Modell
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; NA: not available

Kein Kind mit präsymptomatischer Nusinersen-Therapie verstarb, wohingegen unter BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien 16 Kinder (39 %) verstarben (Tabelle 4-54). Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig und es kann keine Berechnung durchgeführt werden (95 %-KI = [NA; NA]).

Im Folgenden sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven abgebildet.

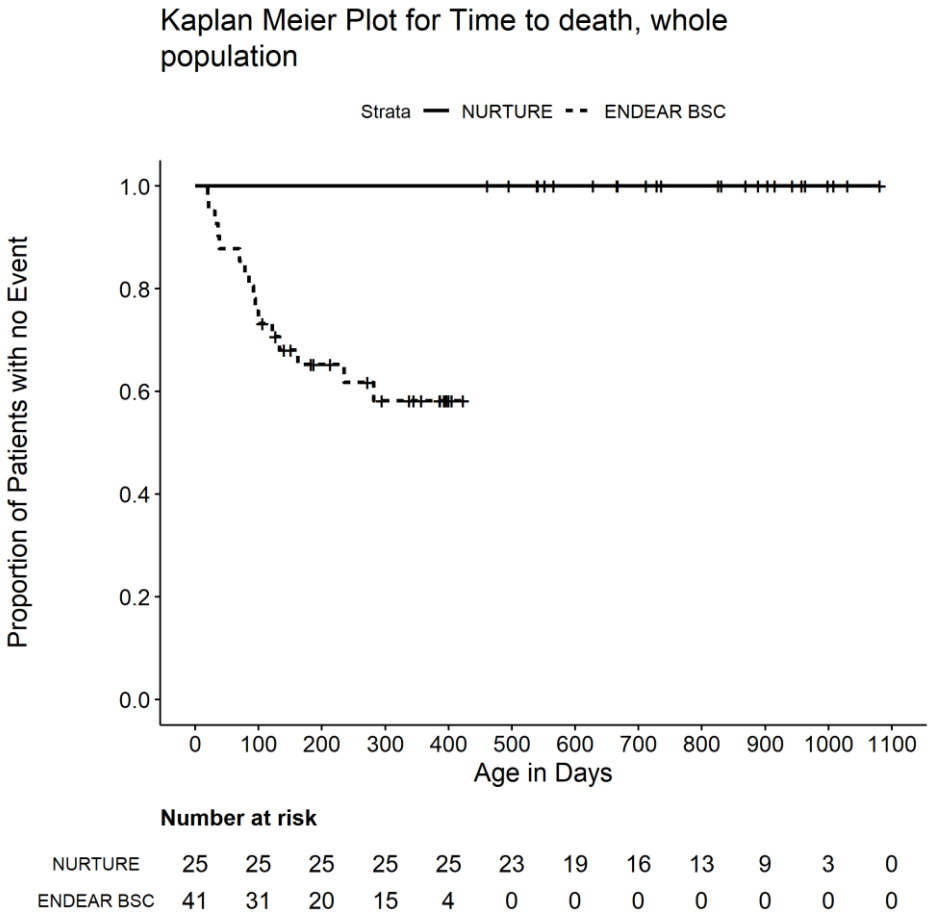


Abbildung 4-5: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod“ (Sensitivitätsanalyse NURTURE versus ENDEAR)

Tabelle 4-55: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Todesfälle“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**		**BSC-Therapie**		**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
verstorben	**N**	**Kinder mit Ereignis n (%)**	**N**	**Kinder mit Ereignis n (%)**	**RR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
	25	0 (0 %)	41	16 (39 %)	20,43	[1,279; 326,225]	0,0328
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; NA: not available							

Es zeigte sich ein dramatisch geringeres Risiko unter präsymptomatischer Nusinersen-Therapie gegenüber einer symptomatischen Therapie (Tabelle 4-55).

4.3.2.3.3.2 Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

232SM201 NURTURE	Eine respiratorische Intervention war definiert als:
	• Dauerhafte Beatmung: ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie oder
	• Beatmung: invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie oder
	• Beatmung: ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag oder Tracheotomie oder Tod.
	
	<u>Definition eines reversiblen Ereignisses:</u> Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:
	• Fieber von 38,9°C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)
	• Infektion:
	  • Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze
	  • Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-Polymerase-Kettenreaktion-positiv (Polymerase Chain Reaction, PCR)
	  • Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF
	  • Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF
	• Chirurgische Eingriffe
	  • Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)
	  • Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert
	
	Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z. B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt nicht erfüllt, solange der Patient eine Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben, sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen.
	
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.
	
	<u>Folgende Variable wurde ausgewertet und berichtet:</u>
	• Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie
	• Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag
	• Dauerhafte Beatmung: ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie
	
	<u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse erfolgt anhand der Kaplan-Meier-Kurve.
	
	Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die

Studie	Operationalisierung
	Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.
CSF = Cerebrospinal fluid, PCR = Polymerase Chain Reaction	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-57: NURTURE – Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien	Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien	Total
N	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Zeit bis zum Tod oder Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 7 Tage oder Tracheotomie			
n (%)	4 (27)	0 (0)	4 (16)
25. Perzentile	20,7	NA	NA
50. Perzentile: Median (95 %-KI)	NA (19,1; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
75. Perzentile	NA	NA	NA
Zeit bis zum Tod oder Beatmung ≥ 6 Stunden/Tag für ≥ 1 Tag oder Tracheotomie			
n (%)	4 (27)	0 (0)	4 (16)
25. Perzentile	20,5	NA	NA
50. Perzentile: Median (95 %-KI)	NA (17,9; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
75. Perzentile	NA	NA	NA
Zeit bis zum Tod oder Beatmung ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie			
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
25. Perzentile	NA	NA	NA
50. Perzentile: Median (95 %-KI)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
75. Perzentile	NA	NA	NA

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SMN = Survival of Motor Neuron

Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode

Quelle: Studienbericht Tabelle 34, 35 und 36 [7]

4.3.2.3.3.3 Beatmung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes „Beatmung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

232SM201 NURTURE	Im Endpunkt Beatmung werden verschiedene Variablen basierend auf der Erfassung der Zeit bis zur dauerhaften Beatmung. Eine respiratorische Intervention war definiert als:
	• Dauerhafte Beatmung: ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie oder
	
	<u>Definition eines reversiblen Ereignisses:</u> Ein akutes, reversibles Ereignis war 7 Tage vor und 7 Tage nach Erreichen einer dauerhaften Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag) durch folgende Kriterien definiert:
	
	• Fieber von 38,9°C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)
	• Infektion:
	  • Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze
	  • Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-Polymerase-Kettenreaktion-positiv (Polymerase Chain Reaction, PCR)
	  • Infektiöse Antigen-Diagnostik (z. B. strep + oder HepB Ag +) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF
	  • Positive mikroskopische Visualisierung (z. B. bronchoalveoläre Spülung oder Gramfärbung in Gewebebiopsie) im Blut, Rachen, Sputum oder CSF
	• Chirurgische Eingriffe
	  • Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)
	  • Jeder Eingriff, der eine lokale Anästhesie oder Vollnarkose erfordert
	
	Trifft eines der oben genannten Kriterien zu und ist entsprechend dokumentiert (z. B. Berichte aus der Notaufnahme, Ambulanz, stationäre Krankenhausberichte, OP-Bericht usw.) ist der Endpunkt nicht erfüllt, solange der Patient eine Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage – beginnend 14 Tage nach dem akuten reversiblen Ereignis – benötigt. Eine 14-Tage-Periode wurde gewählt, um dem Patient Zeit zu geben, sich von dem akuten reversiblen Ereignis zu erholen.
	
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.
	
	<u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u>
	• Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie)
	<u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse erfolgt anhand der Kaplan-Meier-Kurve.
	Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR)

Studie	Operationalisierung
	verglichen.
CSF = Cerebrospinal fluid, PCR = Polymerase Chain Reaction	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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.

Da es sich bei „Zeit bis zur Beatmung“ nicht um einen präspezifizierten Endpunkt der Studie NURTURE handelt, wurden die Daten nicht im CSR dargestellt. Für den indirekten Vergleich innerhalb des Neugeborenscreenings wurde der Endpunkt dennoch post-hoc ausgewertet.

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-59: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	präsymptomatisch Nusinersen		BSC-Therapie		präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC		
beatmet	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)	HR[c]	[95 %-KI]	p-Wert
Im Lebensalter von 1 Jahr[a]	15	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	18	NA [NA; NA]; 5 (28 %)	0	[0; Inf]	0,9982
Spätestes gemeinsames Alter[a, b]	15	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	18	NA [NA; NA]; 2 (11 %)	0	[0; Inf]	0,9995

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %
b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage
c: Cox-Modell
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; NA: not available

Im Alter von einem Jahr oder 174 Tagen (spätestes gemeinsames Alter) wurde kein Patient kontinuierlich für ≥ 16 Stunden über 21 Tage unter präsymptomatischer Nusinersen-Therapie beatmet (Tabelle 4-59). Im Alter von einem Jahr wurden unter BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien 5 Kinder (28 %) beatmet. Im Alter von 174 Tagen waren es 2 Kinder (11 %). Ein Vergleich bei derart geringen Ereignis- und Patientenzahlen ist nicht aussagekräftig und es kann keine Berechnung durchgeführt werden (95 %-KI = [0; Inf]).

Im Folgenden sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven abgebildet.

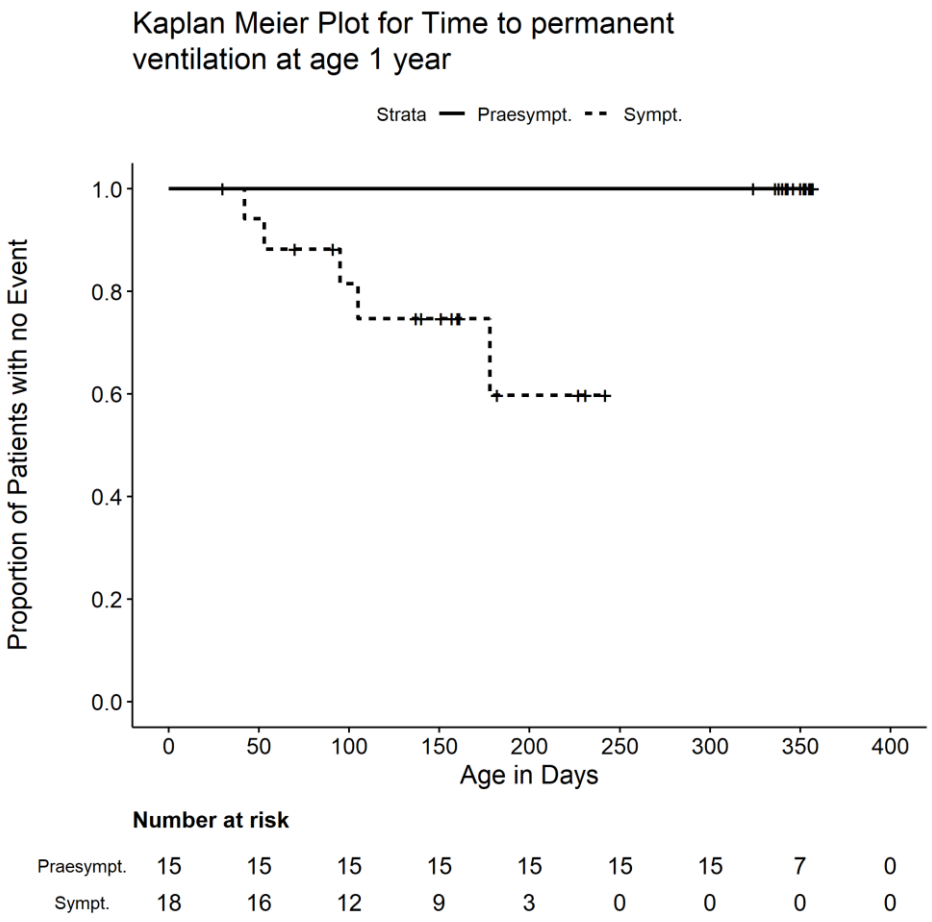


Abbildung 4-6: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ im Lebnsalter von einem Jahr (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)

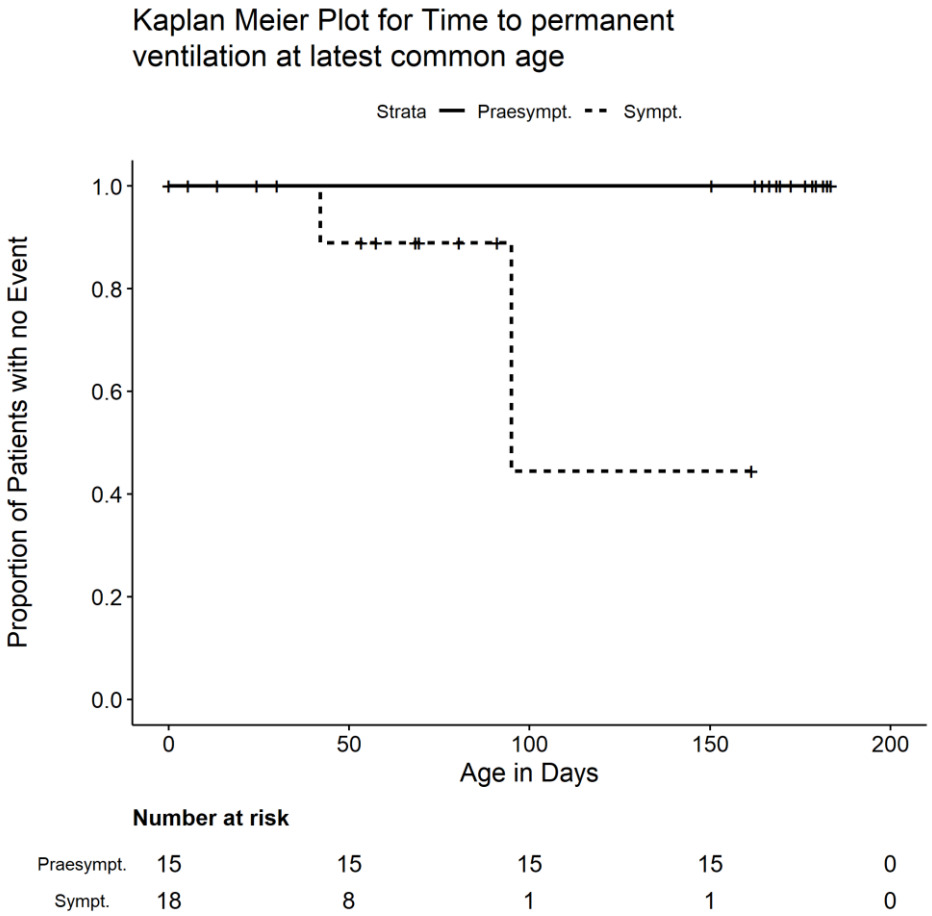


Abbildung 4-7: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ bei spätestem gemeinsamen Alter von 174 Tagen (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-60: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**		**BSC-Therapie**		**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
beatmet	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]; Kinder mit Ereignis n (%)**	**HR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
	25	NA [NA; NA]; 0 (0 %)	41	NA [22,6; NA]; 13 (32 %)	NA	[NA; NA]	NA
Cox-Modell HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; NA: not available							

Kein Patient unter präsymptomatischer Nusinersen-Therapie wurde kontinuierlich für ≥ 16 Stunden über 21 Tage beatmet und es kann keine Berechnung durchgeführt werden (95 %-KI = [NA; NA]) (Tabelle 4-60 und Tabelle 4-59). Unter BSC-Therapie wurden 13 Kinder (32 %) beatmet.

Im Folgenden sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven abgebildet.

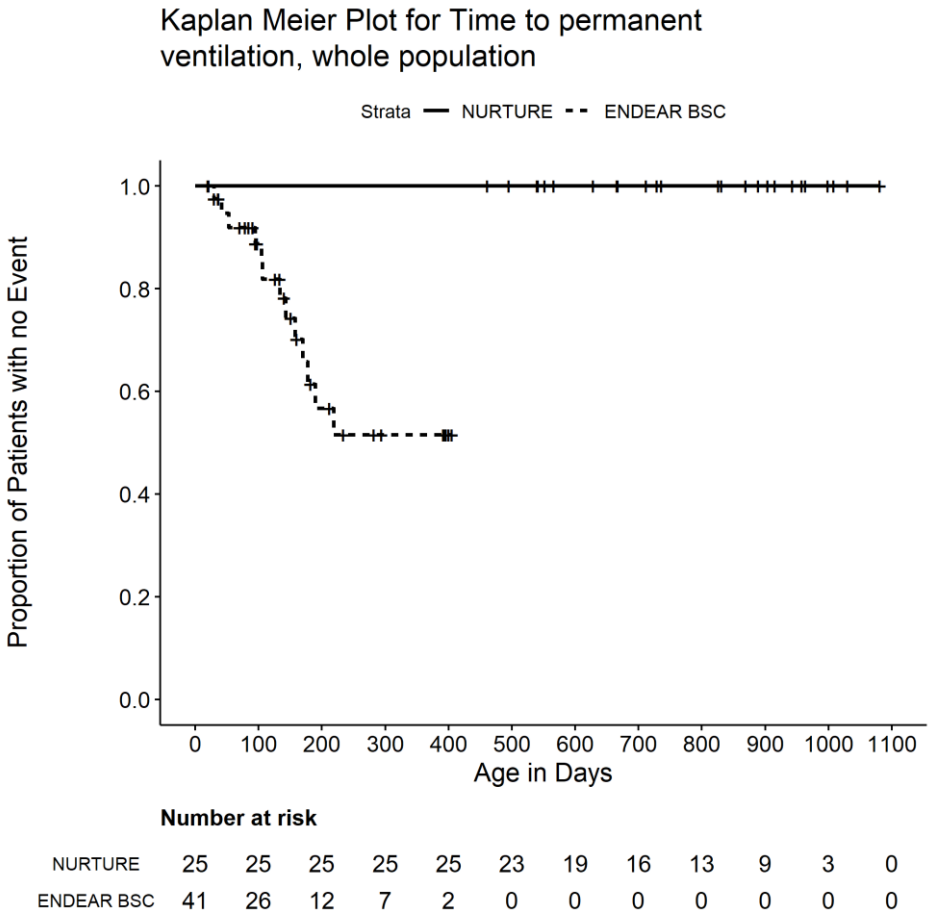


Abbildung 4-8: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauerhafte Beatmung“ (Sensitivitätsanalyse)

4.3.2.3.3.4 HINE (Subskala 2) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „HINE (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232AM201 NURTURE	Der HINE-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [17; 18]. <u>Domänen:</u> Der HINE besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (Kopfkontrolle, Sitzen, bewusstes Greifen, Rollen, Krabbeln und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand). Erhobene motorische Meilensteine des HINE – Subskala 2

Motorischer Meilenstein	Verbesserung →				
Bewusstes Greifen	Kein Greifen	Verwendet die ganze Hand	Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen	Pinzettengriff	
Strampeln (in Supination)	Kein Treten	Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben	Treten nach oben (vertikal) (3 Monate)	Berührung der Beine (4 – 5 Monate)	Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)
Kopf-kontrolle	Keine aufrechte Position (< 3 Monate)	Kopf wackelt (4 Monate)	Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)		
Drehen	Kein Drehen	Drehen zur Seite (4 Monate)	Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	Vom Rücken auf den Bauch und vom Bauch auf den Rücken (7 Monate)	
Sitzen	Kein Sitzen	Sitzen mit Unterstützung an den Hüften (4 Monate)	Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	Stabiles Sitzen (7 Monate)	Dreht sich (Rotation) (10 Monate)
Krabbeln	Kopf wird nicht angehoben	Auf den Ellenbogen (3 Monate)	Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	Krabbelt flach auf dem Bauch (8 Monate)	Auf Händen und Knien (10 Monate)

Studie	Operationalisierung					
	Stehen	Kann das eigene Gewicht nicht halten	Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	Stehen mit Hilfe (8 Monate)	Stehen ohne Hilfe (12 Monate)	
	Gehen	Kein Gehen	Federnd gehen (6 Monate)	Herumgehen (mit Festhalten) (11 Monate)	Unabhängiges Gehen (15 Monate)	
	Quelle: adaptiert nach Haataja, 1999 [17]					

Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine

Motorische Meilensteine	Detaillierte Beschreibung*
Freies Sitzen	Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen.
Krabbeln auf Händen und Knien	Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander).
Stehen mit Unterstützung	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem 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 Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten) Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [55]		

Scoring: Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26.

Studie	Operationalisierung
	Aussagekraft: Je höher der Score, desto ausgeprägter ist die motorische Funktionsfähigkeit. Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 statt. Responsekriterium (klinische Relevanz): Ein Responder war wie folgt definiert: • Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie „Strampeln“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND • Der Patient zeigte in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt (ohne Treten). Für die anderen 6 Kategorien wird eine Verschlechterung als mindestens 1-Punkt-Abnahme definiert. • Patienten, die verstarben oder die die Studie abbrachen, wurden als Non-Responder gezählt. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung zu Baseline • Anzahl der Responder Statistische Auswertung: Der Anteil der Patienten, die einzelne motorische Meilensteine erreichen, werden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv. Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.
HINE = Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination, SMA = Spinale Muskelatrophie	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-62: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
HINE-Score (Subskala 2) zu Baseline			
n	15	10	25
MW	2,7	3,2	2,9
SD	1,59	1,87	1,69
Median	3,0	3,0	3,0
Min; Max	0; 5	0; 7	0; 7
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 64			
n	15	10	25
MW	2,4	2,2	2,3
SD	1,76	2,66	2,12
Median	2,0	1,5	2,0
Min; Max	0; 6	0; 8	0; 8
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183			
n	15	10	25
MW	9,8	13,4	11,2
SD	4,04	3,10	4,04
Median	10,0	13,0	11,0
Min; Max	3; 17	10; 18	3; 18
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 302			
n	15	10	25
MW	14,9	19,5	16,7
SD	4,12	1,96	4,09
Median	14,0	19,0	18,0
Min; Max	7; 21	17; 23	7; 23
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 365			
n	15	10	25
MW	17,2	21,2	18,8
SD	3,65	2,15	3,67
Median	17,0	22,0	19,0
Min; Max	12; 23	17; 24	12; 24
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 421			
n	15	10	25
MW	18,3	22,3	19,9
SD	3,31	1,77	3,39
Median	19,0	23,0	20,0
Min; Max	14; 23	19; 24	14; 24

NURTURE	Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien	Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien	Total
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 540			
n	13	9	22
MW	19,3	22,3	20,5
SD	3,20	1,58	3,02
Median	20,0	23,0	21,0
Min; Max	14; 24	19; 24	14; 24
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 659			
n	11	6	17
MW	19,8	22,2	20,6
SD	3,74	1,83	3,33
Median	21,0	23,0	22,0
Min; Max	12; 24	19; 24	12; 24
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 700			
n	10	5	15
MW	19,4	21,6	20,1
SD	4,30	1,95	3,76
Median	20,5	21,0	21,0
Min; Max	13; 24	19; 24	13; 24
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 778			
n	9	4	13
MW	21,4	21,5	21,5
SD	2,65	1,91	2,37
Median	23,0	22,0	23,0
Min; Max	18; 24	19; 23	18; 24
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zum letzten Studienbesuch			
n	15	10	25
MW	20,9	22,6	21,6
SD	2,72	1,58	2,45
Median	22,0	23,0	23,0
Min; Max	15; 24	19; 24	15; 24

HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365, 421 oder zum letzten Studienbesuch, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SMN = Survival of Motor Neuron, Min = Minimum, Max = Maximum

Fehlt eine Beurteilung, wurde eine Imputation durchgeführt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 37 [7]

An Tag 64 betrug die Veränderung im Vergleich zu Baseline bei 25 Patienten im Mittel 2,3 Punkte. Die Veränderung bei Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien war im Mittel mit 3,2 höher als bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (im Mittel 2,7 Punkte). Beim Studienbesuch an Tag 421 wurde eine mittlere Veränderung von 19,9 Punkten beobachtet (25 Patienten). Bei Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien waren es im Mittel 22,3 Punkte, bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien waren

es im Mittel 18,3 Punkte. Bei insgesamt 13 Patienten (9 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und 4 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien) betrug die mittlere Veränderung im HINE-Score (Subskala 2) 21,5 Punkte. Im Gegensatz zur natürlichen Verlaufskohorte [56; 57], bei der in der Regel eine Verschlechterung der motorischen Funktion im Laufe der Zeit beobachtet wird, konnte bis Tag 700 keine Verschlechterung im Mittel beobachtet werden. Bei der Auswertung aller 25 Patienten zu ihrem jeweils letzten Studienbesuch war eine mittlere Veränderung um 21,6 Punkte gemessen worden. Dies spiegelt eine deutliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten wider (Abbildung 4-9).

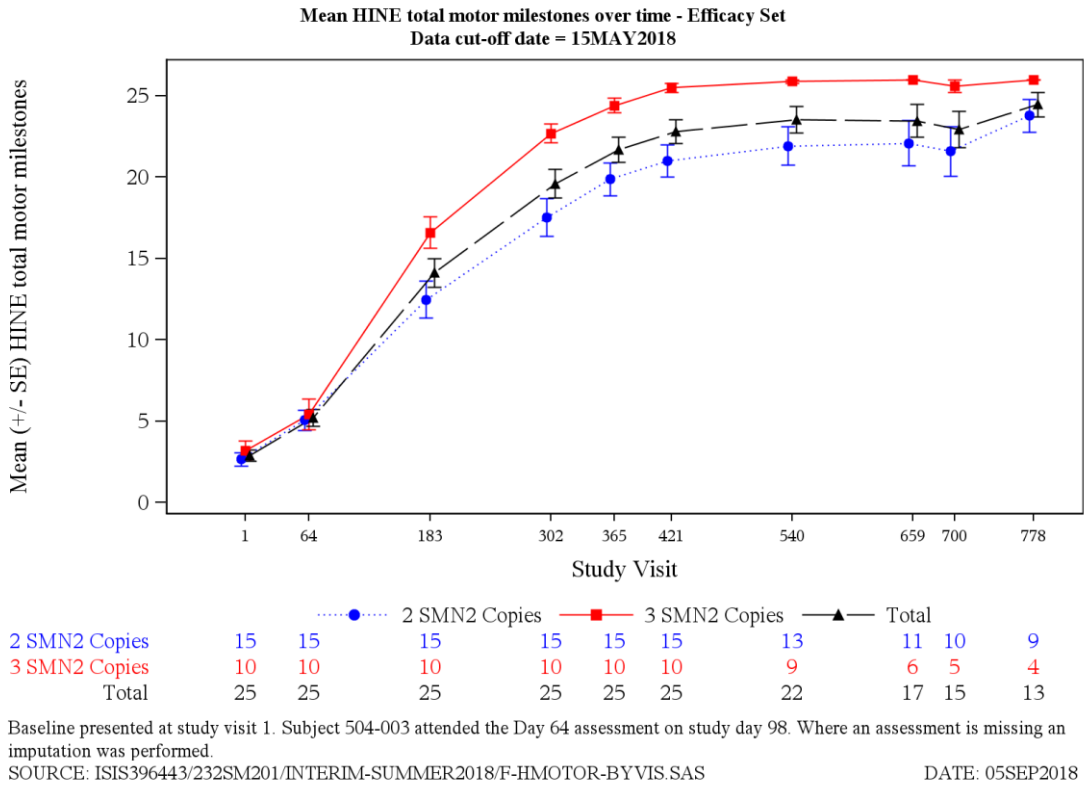


Abbildung 4-9: NURTURE – Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-63: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl an Patienten, die die motorischen Meilensteine altersgerecht erreichen“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 183			
N (mit Bewertung an Tag 183)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	4 (27)	7 (70)	11 (44)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	12 (80)	10 (100)	22 (88)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	10 (67)	9 (90)	19 (76)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	8 (53)	9 (90)	17 (68)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	7 (47)	8 (80)	15 (60)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	9 (60)	9 (90)	18 (72)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	3 (20)	5 (50)	8 (32)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	0; 0,00 [0,00; 0,25]	3; 0,30 [0,08; 0,65]	3;0,12 [0,03; 0,32]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 302			
N (mit Bewertung an Tag 302)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	13 (87)	9 (90)	22 (88)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	12 (80)	10 (100)	22 (88)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	7 (47)	8 (80)	15 (60)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	4 (27)	8 (80)	12 (48)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	7 (47)	10 (100)	17 (68)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	4 (27)	8 (80)	12 (48)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	2; 0,13 [0,02; 0,42]	5; 0,50 [0,20; 0,80]	7; 0,28 [0,13; 0,50]

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 365			
N (mit Bewertung an Tag 365)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	13 (87)	9 (90)	22 (88)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	14 (93)	9 (90)	23 (92)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	9 (60)	9 (90)	18 (72)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	5 (33)	9 (90)	14 (56)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	1 (7)	7 (70)	8 (32)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	5 (33)	10 (100)	15 (60)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	1; 0,07 [0,00; 0,34]	5; 0,50 [0,20; 0,80]	6; [0,24; 0,46]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 421			
N (mit Bewertung an Tag 421)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	11 (73)	10 (100)	21 (84)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	7 (47)	10 (100)	17 (68)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	3 (20)	80 (80)	11 (44)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	1 (7)	70 (70)	8 (32)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	1; 0,07 [0,00; 0,34]	7; 0,70 [0,35; 0,92]	8; 0,32 [0,16; 0,54]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 540			
N (mit Bewertung an Tag 540)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	12 (92)	8 (89)	20 (91)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	12 (92)	9 (100)	21 (95)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	12 (92)	9 (100)	21 (95)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	10 (77)	9 (100)	19 (86)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	6 (46)	9 (100)	15 (68)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	5 (38)	9 (100)	14 (64)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	4 (31)	9 (100)	13 (59)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	4; 0,31 [0,10; 0,61]	8; 0,89 [0,51; 0,99]	12; 0,55 [0,33; 0,75]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 659			
N (mit Bewertung an Tag 659)	11 (100)	6 (100)	17 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	9 (82)	6 (100)	15 (88)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	11 (100)	6 (100)	17 (100)
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	10 (91)	6 (100)	16 (94)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	9 (82)	6 (100)	15 (88)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	7 (64)	6 (100)	13 (76)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	5 (45)	6 (100)	11 (65)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	4 (36)	6 (100)	10 (59)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	3; 0,27 [0,07; 0,61]	6; 1,00 [0,52; 1,00]	9; 0,53 [0,29; 0,76]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten an Tag 700			
N (mit Bewertung an Tag 700)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
Strampeln: Berührung der Zehen (5 – 6 Monate)	9 (90)	4 (80)	13 (87)
Kopfkontrolle: Dauerhaft aufrechte Position (5 Monate)	10 (100)	5 (100)	15 (100)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Drehen: Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch (6 Monate)	9 (90)	5 (100)	14 (93)
Sitzen: Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme (6 Monate)	6 (60)	5 (100)	11 (73)
Krabbeln: Auf den ausgestreckten Armen (4 – 5 Monate)	6 (60)	5 (100)	11 (73)
Stehen: Kann das eigene Gewicht halten (4 – 5 Monate)	4 (40)	5 (100)	9 (60)
Gehen: Federnd gehen (6 Monate)	4 (40)	5 (100)	9 (60)
Erreichen aller oben genannter Meilensteine Anzahl; Anteil [95 %-KI[1]]	3; 0,30 [0,08; 0,65]	4; 0,80 [0,30; 0,99]	7; 0,47 [0,22; 0,73]
Anzahl an Patienten, die die zu erwartenden motorischen Meilensteine erreichten **von Baseline zum letzten Studienbesuch (Aufrechterhalten bis zum letzten Studienbesuch)**			
Kopfkontrolle (aufrecht)			
Erreicht	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Aufrechterhalten	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Erreicht zum letzten Besuch	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Nicht in der Lage	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stabiles Sitzen			
Erreicht	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Aufrechterhalten	10 (67)	10 (100)	20 (80)
Erreicht zum letzten Besuch	4 (27)	0 (0)	4 (16)
Nicht in der Lage	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pinzettengriff			
Erreicht	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Aufrechterhalten	12 (80)	9 (90)	21 (84)
Erreicht zum letzten Besuch	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Nicht in der Lage	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Treten (Zehen berühren)			
Erreicht	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Aufrechterhalten	10 (67)	9 (90)	19 (76)
Erreicht zum letzten Besuch	4 (27)	1 (10)	5 (20)
Nicht in der Lage	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Drehen			
Erreicht	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Aufrechterhalten	10 (67)	9 (90)	19 (76)
Erreicht zum letzten Besuch	5 (93)	1 (10)	6 (24)
Nicht in der Lage	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien	Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien	Total
Krabbeln			
Erreicht	11 (73)	10 (100)	21 (84)
Aufrechterhalten	10 (67)	10 (100)	20 (80)
Erreicht zum letzten Besuch	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht in der Lage	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Nicht erreicht in Studie	4 (27)	0 (0)	4 (16)
Freies Stehen			
Erreicht	9 (60)	9 (90)	18 (72)
Aufrechterhalten	7 (47)	9 (90)	16 (64)
Erreicht zum letzten Besuch	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht in der Lage	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Nicht erreicht in Studie	6 (40)	1 (10)	7 (28)
Freies Gehen			
Erreicht	7 (47)	9 (90)	16 (64)
Aufrechterhalten	7 (47)	9 (90)	16 (64)
Erreicht zum letzten Besuch	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht in der Lage	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht erreicht in Studie	8 (53)	1 (10)	9 (36)

[1] Wilson Score KI mit Kontinuitätskorrektur

SMN = Survival of Motor Neuron, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 64, 183, 302, 365, 421 oder zum letzten Studienbesuch,
KI = Konfidenzintervall

Quelle: Studienbericht Tabelle 59 bis 66 [7]

Bis zum Tag 700 erreichten mehr als 50 % der untersuchten Patienten alle motorischen Meilensteine altersgerecht (Tabelle 4-63). Die meisten Patienten behielten die motorischen Meilensteine bei. Alle 25 Patienten erreichten maximale Kopfkontrolle (d. h. immer aufrecht), Sitzen (stabiles Sitzen oder drehend), bewusstes Greifen (d. h. Pinzettengriff), Rollen (d. h. Rückenlage bis Bauchlage) und Treten (d. h. berührt die Zehen). Elf von 15 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und alle 10 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien erreichten das Krabbeln. Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien erreichten im Allgemeinen motorische Meilensteine schneller als Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien, insbesondere für die Meilensteine des unabhängigen Stehens und Gehens.

Tabelle 4-64: NURTURE – Ergebnisse für „HINE-Responder (Subskala 2)“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 183			
N (mit Bewertung an Tag 183)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl	15	10	25
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,75; 1,00	0,66; 1,00	0,83; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 302			
N (mit Bewertung an Tag 302)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl	15	10	25
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,75; 1,00	0,66; 1,00	0,83; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 365			
N (mit Bewertung an Tag 365)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl	15	10	25
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,75; 1,00	0,66; 1,00	0,83; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 421			
N (mit Bewertung an Tag 421)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl	15	10	25
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,75; 1,00	0,66; 1,00	0,83; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 540			
N (mit Bewertung an Tag 540)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Anzahl	13	9	22
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,72; 1,00	0,63; 1,00	0,82; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 659			
N (mit Bewertung an Tag 659)	11 (100)	6 (100)	17 (100)
Anzahl	11	6	17
Anteil	1,00	1,00	1,00
95 %-KI[1]	0,68; 1,00	0,52; 1,00	0,77; 1,00

Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 700			
N (mit Bewertung an Tag 700)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
Anzahl Anteil 95 %-KI[1]	10 1,00 0,66; 1,00	5 1,00 0,46; 1,00	15 1,00 0,75; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) an Tag 778			
N (mit Bewertung an Tag 778)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Anzahl Anteil 95 %-KI[1]	9 1,00 0,63; 1,00	4 1,00 0,40; 1,00	13 1,00 0,72; 1,00
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) zum letzten Studienbesuch			
N (mit Bewertung beim letzten Studienbesuch)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl Anteil 95 %-KI[1]	15 1,00 0,75; 1,00	10 1,00 0,66; 1,00	25 1,00 0,83; 1,00

[1] Wilson Score KI mit Kontinuitätskorrektur

SMN = Survival of Motor Neuron, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Studienbericht Tabelle 39 bis 47 [7]

Von Tag 183 bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Tag 700) bzw. bis zum letzten Studienbesuch, war bei allen Patienten eine Verbesserung im Gesamtscore des HINE (Subskala 2) zu beobachten (Tabelle 4-64).

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-65: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „HINE (Subskala 2)-Scores“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
Zeitpunkt (Lebensalter)	**N[c]**	**Messwerte zum Zeitpunkt**		**N[c]**	**Messwerte zum Zeitpunkt**				
		MW	**SD**		**MW**	**SD**	**MD[d]**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Zu Studienbeginn	15	2,67	1,59	18	1,44	1,20	1,22	[0,198; 2,247]	0,0213
Im Lebensalter von 1 Jahr[a]	15	19,67	4,15	8	1,50	1,51	18,17	[15,663; 20,67]	< 0,0001
Spätestes gemeinsames Alter[a,b]	2	15,00	1,41	7	2,00	1,15	13,00	[5,805; 20,195]	0,022

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %

b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

c: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Anzahlen basieren.

d: ITT Auswertung

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; SD: Standard Deviation

Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn und 2 *SMN2*-Kopien wiesen eine signifikante Verbesserung ihrer motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE 2 (Subskala 2) im Vergleich zu Kindern mit BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien auf ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,022$) (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Veränderung des HINE (Subskala 2)-Scores zu Baseline“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
Zeitpunkt (Lebensalter)	**N[c]**	**Messwerte zum Zeitpunkt**		**N[c]**	**Messwerte zum Zeitpunkt**		**Hedges' g**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
		MW	**SD**		**MW**	**SD**			
Im Lebensalter von 1 Jahr[a]	15	17,00	3,91	8	-0,13	1,46	5,00	[3,196; 6,804]	< 0,0001
Spätestes gemeinsames Alter[a,b]	2	12,00	2,83	7	1,00	1,00	4,38	[-1,782; 10,546]	0,1635

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %

b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

c: Anzahl der Kinder, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. In der Gruppe der ENDEAR-Kinder wiesen lediglich 6 Kinder einen Messwert zusätzlich zum Baseline-Wert auf.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; SD: Standard Deviation

Bei Kindern im Lebensalter von einem Jahr, liegt der Hedges'g mit einem KI von [3,196-6,804] außerhalb des Irrelevanzbereichs von 0,2 und der Unterschied ist als klinisch relevant zu betrachten (Tabelle 4-66).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-67: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Veränderung des HINE (Subskala 2)-Scores zu Baseline“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
Zeitpunkt	**N**	**Messwerte zum Zeitpunkt**		**N**	**Messwerte zum Zeitpunkt**		**Hedges' g**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
		MW	**SD**		**MW**	**SD**			
	25	21,56	2,45	41	-0,21	1,39	11,25	[9,087; 13,415]	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; SD: Standard Deviation

Der Hedges'g liegt mit einem KI von [9,087; 13,415] weit außerhalb des Irrelevanzbereichs von 0,2 und der Unterschied ist als dramatisch zu betrachten (Tabelle 4-67).

4.3.2.3.3.5 CHOP INTEND – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunktes „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232AM201 NURTURE	Motorische Fähigkeiten wurden mittels des für die infantile SMA validierten CHOP INTEND-Scores ermittelt [21]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. Der CHOP INTEND wurde bei Patienten bis zum Erreichen einer maximalen Punktzahl von 64 angewendet. Sobald eine Punktzahl von 64 erreicht wurde, wurde der CHOP INTEND nicht mehr angewendet. Patienten, die ≥ 2 Jahre alt waren, wurden weiter anhand des CHOP INTEND beurteilt, bis eine maximale Punktzahl von 64 erreicht wurde. Domänen: Alle Items können entweder mit spontaner Bewegung oder aktiver Bewegung bewertet werden, je nach kognitiver Ebene und Alter des Säuglings. Der CHOP INTEND beinhaltet 16 Items. Diese umfassen (1) spontane Bewegung (obere Extremität), (2) spontane Bewegung (untere Extremität), (3) Handgriff, (4) Kopf in der Mittellinie, (5) Hüftadduktoren, (6) Drehen von den Beinen ausgelöst, (7) Drehen von den Armen ausgelöst, (8) Schulter- und Ellbogenflexion und horizontale Abduktion, (9) Flexion von Schulter und Ellbogen, (10) Knieextension, (11) Flexion der Hüfte und Dorsalflexion des Fußes, (12) Kopfkontrolle, (13) Ellbogenflexion, (14) Halsflexion, (15) Kopf-/Nackenextension, (16) Lateralflexion der Wirbelsäule. Es wird somit die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt. Scoring: Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [20]. Aussagekraft: Je höher der Gesamtscore, desto ausgeprägter sind die motorischen Fähigkeiten. Responsekriterium (klinische Relevanz): In Responderanalysen wurden alle Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte eingeschlossen. Patienten, die verstarben oder die die Studie abbrachen, wurden als Non-Responder gezählt. Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des CHOP INTEND fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 (± 7 Tage) und 897 statt. Wenn an einem Studientag die maximale Punktzahl von 64 erreicht wurde, wurde der CHOP INTEND nicht mehr am folgenden Studientag verwendet. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung zu Baseline Statistische Auswertung: Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-69: NURTURE – Ergebnisse für „Veränderung des CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
CHOP INTEND-Score zu Baseline			
n	15	10	25
MW	47,0	51,9	49,0
SD	10,04	6,10	8,87
Median	45,0	53,5	50,0
Min; Max	25; 60	40; 60	25; 60
Veränderung von Baseline zu Tag 64			
n	15	10	25
MW	4,6	5,4	4,9
SD	6,01	5,21	5,60
Median	5,0	5,0	5,0
Min; Max	-6; 15	0; 18	-6; 18
Veränderung von Baseline zu Tag 183			
n	15	10	25
MW	10,9	8,9	10,1
SD	6,84	5,32	6,24
Median	10,0	8,5	9,0
Min; Max	-1; 22	2; 20	-1; 22
Veränderung von Baseline zu Tag 302			
n (%)	15	10	25
MW	11,2	9,9	10,7
SD	10,14	4,04	8,15
Median	8,0	9,5	9,0
Min; Max	-2; 33	4; 18	-2; 33

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Veränderung von Baseline zu Tag 365			
n	15	10	25
MW	10,5	10,5	10,5
SD	10,89	5,74	9,03
Median	8,0	8,5	8,0
Min; Max	-8; 29	4; 22	-8; 29
Veränderung von Baseline zu Tag 421			
n	15	9	24
MW	11,8	7,7	10,3
SD	10,88	3,97	9,04
Median	9,0	8,0	8,0
Min; Max	-7; 33	3; 16	-7; 33
Veränderung von Baseline zu Tag 540			
n	13	7	20
MW	10,8	8,6	10,1
SD	9,42	3,60	7,84
Median	9,0	8,0	8,5
Min; Max	-4; 33	4; 15	-4; 33
Veränderung von Baseline zu Tag 659			
n	10	4	14
MW	13,2	10,8	12,5
SD	10,11	7,54	9,23
Median	14,5	7,5	11,0
Min; Max	0; 35	6; 22	0; 35
Veränderung von Baseline zu Tag 700			
n	9	3	12
MW	13,7	7,3	12,1
SD	12,53	6,11	11,37
Median	15,0	6,0	10,5
Min; Max	-2; 37	2; 14	-2; 37
Veränderung von Baseline zu Tag 778			
n	7	2	9
MW	10,3	13,0	10,9
SD	7,87	9,90	7,75
Median	7,0	13,0	7,0
Min; Max	1; 24	6; 20	1; 24

NURTURE	Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien	Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien	Total
Veränderung von Baseline zu Tag 897			
n	3	1	4
MW	10,3	24,0	13,8
SD	11,37		11,53
Median	7,0	24,0	15,0
Min; Max	1; 23	24; 24	1; 24
Veränderung von Baseline zum letzten Studienbesuch			
n	15	10	25
MW	14,0	10,7	12,7
SD	10,39	6,82	9,11
Median	14,0	9,5	10,0
Min; Max	1; 37	2; 24	1; 37

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, SMN = Survival of Motor Neuron, Min = Minimum, Max = Maximum

Quelle: Studienbericht Tabelle 69 [7]

Die durchschnittliche Gesamtpunktzahl von CHOP INTEND näherte sich beim letzten Studienbesuch der Höchstpunktzahl von 64 (61,6), was einer Steigerung von 12,7 Punkten gegenüber der Punktzahl zu Studienbeginn entspricht. Beim letzten Studienbesuch hatten 13 von 25 Patienten den maximal erreichbaren CHOP INTEND-Wert von 64 erreicht (Tabelle 4-69), der bei Typ 1 SMA-Patienten im natürlichen Verlauf nicht erreicht wird [22]. Sobald eine Punktzahl von 64 erreicht war, erfolgte keine Bewertung anhand des CHOP INTEND mehr.

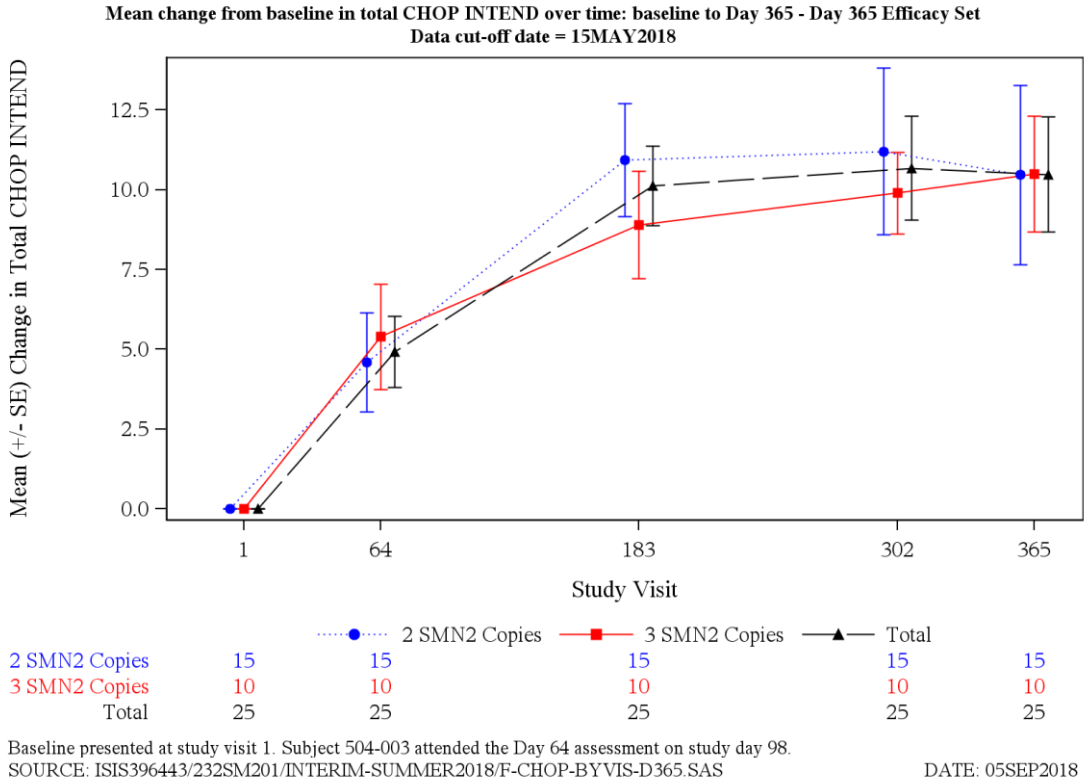


Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung des CHOP INTEND von Baseline
SMN = Survival of Motor Neuron

4.3.2.3.3.6 HFMSE – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunktes „HFMSE“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	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 [23]. 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 [24; 25]. Alle Patienten, die bei 2 aufeinanderfolgenden Studienbesuchen einen CHOP INTEND-Gesamtwert von ≥ 50 erhielten, wurden zusätzlich zu CHOP INTEND mit dem HFMSE bewertet. 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 [58]. Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand des HFMSE fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700 und Tag 778 (± 7 Tage), 897, 1135, 1373, 1611 und Tag 1820 statt, wenn die Patienten an diesen Studientagen ≥ 2 Jahren waren. Patienten, die an den Studientagen ≥ 2 Jahren waren, allerdings die maximale Punktzahl von 64 im CHOP INTEND noch nicht erreicht hatten, wurde sowohl der HFMSE als auch der CHOP INTEND bewertet. Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet: • Veränderung zu Baseline Statistische Auswertung: Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien gezeigten Effekte.

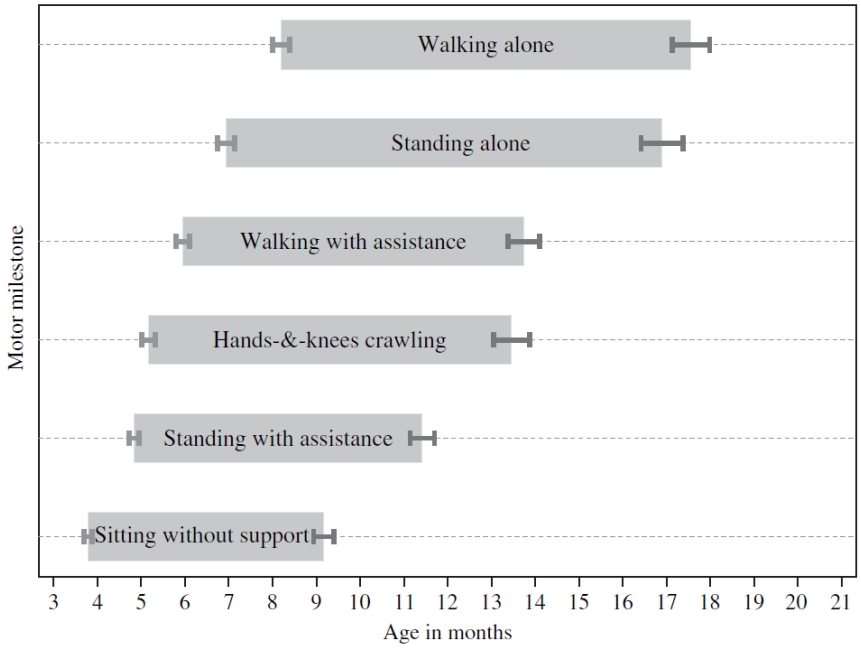
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gemäß Operationalisierung wurde die motorische Funktion für Patienten, welche das Alter von 2 Jahren erreichten mit Hilfe des HFMSE bewertet. Patienten im Alter von ≥ 2 Jahre, die jedoch noch nicht den maximalen Wert von 64 im CHOP INTEND erreicht hatten, wurden mit beiden Messinstrumenten bewertet. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren für insgesamt 10 Patienten HFMSE-Daten für die Zeitpunkte Tag 778 oder Tag 897 verfügbar. Der HFMSE-Gesamtscore für diese Patienten lag zwischen 11 und 48.

4.3.2.3.3.7 Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes „Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Es werden die motorischen Meilensteine „Freies Sitzen“, „Krabbeln“, „Stehen mit Unterstützung“, „Gehen mit Unterstützung“, „Freies Stehen“ und „Freies Gehen“ in altersgerechten Zeitfenstern erhoben. Zeitfenster der motorischen Entwicklung bei gesunden Kindern  Quelle: [59] 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: 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:

Studie	Operationalisierung

Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine:

Motorische Meilensteine	Detaillierte Beschreibung*
Freies Sitzen	Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenem Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um den Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen.
Krabbeln auf Händen und Knien	Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden. Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen aus (mindestens drei nacheinander).
Stehen mit Unterstützung	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem 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 Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG, Multizentrische Wachstumsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)

Quelle: Wijnhoven et al. 2004 [55]

Die Patienten, die den motorischen Meilenstein „unabhängiges Sitzen“ erreichten, wurden auch anhand der Kriterien für motorische Meilensteine der WHO beurteilt.

Im Rahmen der Bewertung bewertet der Prüfarzt jeden Meilenstein in die folgenden vier Klassifikationen:

- Nein (Unfähigkeit) – Das Kind hat es versucht, aber den Meilenstein nicht ausgeführt
- Nein (Ablehnung) – Das Kind weigerte sich, trotz Ruhe und Wachsamkeit
- Ja – Das Kind konnte den Meilenstein ausführen
- Test nicht möglich – Konnte aufgrund von Reizbarkeit, Schläfrigkeit oder Krankheit nicht getestet werden.

Das erste Mal, an dem das Kind einen Meilenstein erreichte, wurde erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitraum: Eine Erhebung der motorischen Meilensteine gemäß WHO fand je nach Vortherapie in Teil 1 der Studie an den folgenden Studientagen statt: • Patienten, die in Teil 1der Studie Nusinersen erhalten haben: Tag 120, 239, 358, 477, 596, 715 (± 7 Tage) sowie Tag 835 (± 7 Tage) • Patienten, die in Teil 1der Studie BSC erhalten haben: Tag 64, 183, 302, 421, 540, 659, 778 (± 7 Tage) sowie Tag 897 (± 7 Tage) Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet: • Anzahl motorischer Meilensteine gemäß WHO • Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen • Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien Statistische Auswertung: Der Anteil der Patienten, die einzelne motorische Meilensteine erreichen, werden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
WHO = World Health Organisation	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-72: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl motorischer Meilensteine gemäß WHO“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Motorische Meilensteine zu Baseline			
n	13	7	20
MW	0,0	0,0	0,0
SD	0,00	0,00	0,00
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 0	0; 0	0; 0
Motorische Meilensteine an Tag 64			
n	13	8	21
MW	0,0	0,1	0,0
SD	0,00	0,35	0,22
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 0	0; 1	0; 1
Motorische Meilensteine an Tag 183			
n	15	8	23
MW	0,6	1,0	0,7
SD	0,63	0,76	0,69
Median	1,0	1,0	1,0
Min; Max	0; 2	0; 2	0; 2
Motorische Meilensteine an Tag 302			
n (%)	15	9	24
MW	1,9	3,7	2,5
SD	1,19	0,71	1,35
Median	2,0	4,0	3,0
Min; Max	0; 4	3; 5	0; 5
Motorische Meilensteine an Tag 365			
n	15	10	25
MW	2,3	4,8	3,3
SD	1,39	1,32	1,84
Median	2,0	5,0	4,0
Min; Max	1; 5	2; 6	1; 6
Motorische Meilensteine an Tag 421			
n	15	10	25
MW	3,0	5,3	3,9
SD	1,65	1,16	1,85
Median	2,0	6,0	4,0
Min; Max	1; 6	3; 6	1; 6

Motorische Meilensteine an Tag 540			
n	13	9	22
MW	3,4	5,9	4,4
SD	2,10	0,33	2,04
Median	3,0	6,0	6,0
Min; Max	0; 6	5; 6	0; 6
Motorische Meilensteine an Tag 659			
n	12	6	18
MW	4,0	6,0	4,7
SD	1,86	0,00	1,78
Median	4,0	6,0	6,0
Min; Max	1; 6	6; 6	1; 6
Motorische Meilensteine an Tag 700			
n	11	4	15
MW	4,0	6,0	4,5
SD	2,00	0,00	1,92
Median	4,0	6,0	6,0
Min; Max	1; 6	6; 6	1; 6
Motorische Meilensteine an Tag 778			
n	9	4	13
MW	4,2	6,0	4,8
SD	2,05	0,00	1,88
Median	5,0	6,0	6,0
Min; Max	1; 6	6; 6	1; 6
Motorische Meilensteine an Tag 897			
n	6	3	9
MW	4,5	6,0	5,0
SD	2,35	0,00	2,00
Median	6,0	6,0	6,0
Min; Max	1; 6	6; 6	1; 6
Motorische Meilensteine zum letzten Studienbesuch			
n	15	10	25
MW	4,3	5,8	4,9
SD	1,67	0,63	1,54
Median	4,0	6,0	6,0
Min; Max	1; 6	4; 6	1; 6

Bei einem Patienten wurde die Untersuchung anstatt an Tag 64 and Tag 98 durchgeführt.
SMN = Survival of Motor Neuron, n = Anzahl der Patienten mit Bewertungen, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum,
Quelle: Studienbericht Tabelle 80 [7]

Kein Patient erreichte zu Baseline einen motorischen Meilenstein gemäß WHO. Bereits an Tag 64 konnte bei Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien eine Verbesserung in den motorischen Meilensteinen beobachtet werden. Bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien war dies ab Tag 183 der Fall. An allen Folgetagen erreichten die Patienten eine beständige Verbesserung in den motorischen Meilensteinen (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: NURTURE – Ergebnisse für „Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO zu Baseline			
Freies Sitzen			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (100)	20 (100)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 64			
Freies Sitzen			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	8 (80)	21 (91)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)
Krabbeln			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	8 (80)	21 (91)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	7 (70)	20 (87)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	8 (80)	21 (91)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)
Freies Stehen			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	8 (80)	21 (91)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	13 (100)	10 (100)	23 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (100)	8 (80)	21 (91)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (9)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 183			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	9 (60)	4 (40)	13 (52)
Nein (verweigert)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ja	5 (33)	6 (60)	11 (44)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	8 (80)	23 (92)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Unfähig zu testen	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	11 (73)	6 (60)	17 (68)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (27)	2 (20)	6 (24)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	8 (80)	23 (92)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Freies Stehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	8 (80)	23 (92)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (8)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	8 (80)	23 (92)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 302			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	13 (87)	10 (100)	23 (92)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	11 (73)	1 (10)	12 (48)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (27)	9 (90)	13 (52)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (40)	0 (0)	6 (24)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	9 (60)	10 (100)	19 (76)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (87)	2 (20)	15 (60)
Nein (verweigert)	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Ja	2 (13)	6 (60)	8 (32)
Unfähig zu testen	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Freies Stehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	6 (60)	21 (84)
Nein (verweigert)	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Ja	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Unfähig zu testen	0 (0)	1 (10)	1 (4)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	9 (90)	24 (96)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unfähig zu testen	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 365			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	9 (60)	2 (20)	11 (44)
Nein (verweigert)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ja	5 (33)	8 (80)	13 (52)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (40)	0 (0)	6 (24)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	9 (60)	10 (100)	19 (76)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	11 (73)	1 (10)	12 (48)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (27)	9 (90)	13 (52)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (87)	4 (40)	17 (68)
Nein (verweigert)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ja	1 (7)	6 (60)	7 (28)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	15 (100)	5 (50)	20 (80)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	0 (0)	5 (50)	5 (20)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 421			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	8 (53)	1 (10)	9 (36)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	7 (47)	9 (90)	16 (64)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Nein (verweigert)	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Ja	12 (80)	9 (90)	21 (84)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	8 (53)	0 (0)	8 (32)
Nein (verweigert)	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Ja	7 (47)	9 (90)	16 (64)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	11 (73)	2 (20)	13 (52)
Nein (verweigert)	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Ja	3 (20)	7 (70)	10 (40)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	13 (87)	3 (30)	16 (64)
Nein (verweigert)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ja	1 (7)	7 (70)	8 (32)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 540			
Freies Sitzen			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	1 (8)	0 (0)	1 (5)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	12 (92)	9 (100)	21 (95)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (46)	1 (11)	7 (32)
Nein (verweigert)	1 (8)	0 (0)	1 (5)
Ja	6 (46)	7 (78)	13 (59)
Unfähig zu testen	0 (0)	1 (11)	1 (5)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (23)	0 (0)	3 (14)
Nein (verweigert)	1 (8)	0 (0)	1 (5)
Ja	9 (69)	9 (100)	18 (82)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	5 (38)	0 (0)	5 (23)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	8 (62)	9 (100)	17 (77)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	7 (54)	0 (0)	7 (32)
Nein (verweigert)	2 (15)	0 (0)	2 (9)
Ja	4 (31)	9 (100)	13 (59)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	13 (100)	9 (100)	22 (100)
Nein (nicht in der Lage)	8 (62)	0 (0)	8 (36)
Nein (verweigert)	1 (8)	0 (0)	1 (5)
Ja	4 (31)	9 (100)	13 (59)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 659			
Freies Sitzen			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (25)	0 (0)	3 (17)
Nein (verweigert)	1 (8)	0 (0)	1 (6)
Ja	8 (67)	6 (100)	14 (78)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (17)	0 (0)	2 (11)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	10 (83)	6 (100)	16 (89)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	4 (33)	0 (0)	4 (22)
Nein (verweigert)	1 (8)	1 (17)	2 (11)
Ja	7 (58)	5 (83)	12 (67)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	7 (58)	0 (0)	7 (39)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	5 (42)	6 (100)	11 (61)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	12 (100)	6 (100)	18 (100)
Nein (nicht in der Lage)	7 (58)	0 (0)	7 (39)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	5 (42)	6 (100)	11 (61)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 700			
Freies Sitzen			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	4 (36)	0 (0)	4 (27)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	6 (55)	4 (100)	10 (67)
Unfähig zu testen	1 (9)	0 (0)	1 (7)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (18)	0 (0)	2 (13)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	9 (82)	4 (100)	13 (87)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (27)	0 (0)	3 (20)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	8 (73)	4 (100)	12 (80)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (55)	0 (0)	6 (40)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	5 (45)	4 (100)	9 (60)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (55)	0 (0)	6 (40)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	5 (45)	4 (100)	9 (60)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 778			
Freies Sitzen			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	1 (25)	1 (8)
Ja	9 (100)	3 (75)	12 (92)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (22)	0 (0)	2 (15)
Nein (verweigert)	2 (22)	1 (25)	3 (23)
Ja	5 (56)	3 (75)	8 (62)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	1 (11)	0 (0)	1 (8)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	8 (89)	4 (100)	12 (92)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (33)	0 (0)	3 (23)
Nein (verweigert)	1 (11)	1 (25)	2 (15)
Ja	5 (56)	3 (75)	8 (62)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (33)	0 (0)	3 (23)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	6 (67)	4 (100)	10 (77)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	9 (100)	4 (100)	13 (100)
Nein (nicht in der Lage)	4 (44)	0 (0)	4 (31)
Nein (verweigert)	0 (0)	1 (25)	1 (8)
Ja	5 (56)	3 (75)	8 (62)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO an Tag 897			
Freies Sitzen			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (33)	0 (0)	2 (22)
Nein (verweigert)	0 (0)	2 (67)	2 (22)
Ja	4 (67)	1 (33)	5 (56)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	1 (17)	0 (0)	1 (11)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	5 (83)	3 (100)	8 (89)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (33)	0 (0)	2 (22)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (67)	3 (100)	7 (78)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (33)	0 (0)	2 (22)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (67)	3 (100)	7 (78)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	6 (100)	3 (100)	9 (100)
Nein (nicht in der Lage)	2 (33)	0 (0)	2 (22)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	4 (67)	3 (100)	7 (78)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen gemäß WHO zum letzten Studienbesuch			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krabbeln			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Nein (verweigert)	2 (13)	2 (20)	4 (16)
Ja	9 (60)	8 (80)	17 (68)
Unfähig zu testen	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	14 (93)	10 (100)	24 (96)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Nein (verweigert)	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Ja	10 (67)	10 (100)	20 (80)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Freies Stehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	6 (40)	1 (10)	7 (28)
Nein (verweigert)	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ja	8 (53)	9 (90)	17 (68)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Freies Gehen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Nein (nicht in der Lage)	7 (47)	1 (10)	8 (32)
Nein (verweigert)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ja	8 (53)	9 (90)	17 (68)
Unfähig zu testen	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Bei einem Patienten wurde die Untersuchung anstatt an Tag 64 an Tag 98 durchgeführt.
SMN = Survival of Motor Neuron, n = Anzahl der bewerteten Patienten, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen an Tag 183, 302 oder 365, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Studienbericht Tabelle 81 [7]

Die Patienten erreichten durchgehend individuelle motorische Meilensteine gemäß WHO im Vergleich zu Baseline. Der überwiegende Teil der Patienten behielt diese Meilensteine auch bis zum letzten Studienbesuch des hier vorgelegten Datenschnitts 2018 bei. Alle 25 Patienten erreichten unabhängiges Sitzen, 22 Patienten (88 %) erreichten das Gehen mit Unterstützung, und 17 von 22 Patienten (77 %) mit einer Bewertung im Alter von > 15,3 Monaten hatten das freie Gehen erreicht. Vier Patienten hatten vorübergehende Veränderungen (Verluste) der motorischen Meilensteinleistung gemäß WHO (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: NURTURE – Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl in ITT Set N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilensteins gemäß WHO-Kriterien			
Freies Sitzen			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	10,3 (6,6; 10,8)	7,1 (6,0; 10,4)	10,3 (6,7; 10,5)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0	0	0
13 Monate alt	0,933	1	0,96
18 Monate alt	1	1	1
24 Monate alt	1	1	1
30 Monate alt	1	1	1
Krabbeln			
n (%)	12 (80)	10 (100)	22 (88)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	18,4 (10,4; 22,5)	10,5 (7,3; 10,9)	11,2 (10,4; 18,4)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0	0	0
13 Monate alt	0,333	0,9	0,56
18 Monate alt	0,467	1	0,68
24 Monate alt	0,8	1	0,88
30 Monate alt	0,8	1	0,88
Stehen mit Unterstützung			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	10,4 (6,7; 14,2)	10,4 (4,5; 10,7)	10,4 (10,2; 10,9)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0	0,1	0,04
13 Monate alt	0,667	1	0,8
18 Monate alt	0,8	1	0,88
24 Monate alt	0,867	1	0,92
30 Monate alt	1	1	1

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anzahl in ITT Set N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Gehen mit Unterstützung			
n (%)	12 (80)	10 (100)	22 (88)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	18,0 (12,5; 22,5)	11,1 (10,2; 12,9)	13,2 (11,3; 18,0)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0,2	0,8	0,44
13 Monate alt	0,467	1	0,68
18 Monate alt	0,8	1	0,88
24 Monate alt	0,8	1	0,88
30 Monate alt			
Freies Stehen			
n (%)	9 (60)	9 (90)	18 (72)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	23,8 (14,5; NA)	13,3 (10,3; 17,5)	17,9 (14,3; 23,8)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0	0	0
13 Monate alt	0,067	0,4	0,2
18 Monate alt	0,289	0,867	0,511
24 Monate alt	0,526	1	0,707
30 Monate alt	0,716	1	0,824
Freies Gehen			
n (%)	8 (53)	9 (90)	17 (68)
Medianes Alter (Monate) zum Zeitpunkt des Erreichens 50. Perzentile (95 %-KI[1])	26,4 (18,0; NA)	13,7 (12,4; 17,5)	18,4 (14,3; 26,4)
Geschätzter Anteil[2] an Patienten welche den Meilenstein erreichten			
6 Monate alt	0	0	0
13 Monate alt	0	0,3	0,12
18 Monate alt	0,149	0,867	0,427
24 Monate alt	0,484	1	0,682
30 Monate alt	0,725	1	0,83

Bei einem Patienten wurde die Untersuchung anstatt an Tag 64 an Tag 98 durchgeführt.
SMN = Survival of Motor Neuron, n = Anzahl der bewerteten Patienten, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen, n = Anzahl der Patienten mit erreichten Meilensteinen, KI = Konfidenzintervall
Quelle: Studienbericht Tabelle 83 [7]

In Anbetracht des Intervalls zwischen den Studienbesuchen erreichten alle Kinder die Meilensteine früher basierend auf den Aussagen der Eltern im Vergleich zu der Bestätigung der Meilensteine durch das Studienzentrum. Selbst wenn man die strengere Definition der

Beurteilung der Meilensteine durch das Studienzentrum wählt, erreichen viele Kinder die Meilensteine altersgerecht. Das mediane, durch den Studienstandort bestätigte Alter in dem 50 % der Patienten frei sitzen konnten, betrug 10,3 (6,7; 10,5) Monate. Stehen mit Unterstützung wurde von 50 % der Patienten in einem Alter von 10,4 Monaten erreicht, Gehen mit Unterstützung in einem Alter von 13,2 Monaten. Das mediane Alter in dem Patienten frei stehen bzw. frei gehen konnten betrug 17,9 bzw. 18,4 Monate. Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien erreichten im Allgemeinen die WHO-Meilensteine: freies Sitzen, Gehen mit Unterstützung und freies Gehen früher als Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien.

4.3.2.3.3.8 6MWT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Distanz des 6MWT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	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) [30] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [31]. 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 6-minute walking distance (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) [32]. 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 [Montes et al., 2010]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 Patienten und 64 % der Typ 3 Patienten berichtet [de Groot et al., 2013]. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Nusinersen wurde der 6MWT nur bei gehfähigen Patienten der CS2 und CS12 sowie später in SHINE für CS4-Patienten durchgeführt. In CS1/2 und CS4 wurde ein Patient als gehfähig eingestuft, wenn er/sie in der Lage war, 15 Fuß unabhängig (ohne Unterstützung oder Stützen) in CS11 zu gehen. Als gehfähig gilt jeder Patient, der unabhängiges Gehen gemäß den WHO-Kriterien für motorische Meilensteine erreicht hat (Test Item #6 – Freies Gehen). Wenn ein Patient zu Studienbeginn als nicht gehfähig eingestuft wurde und ein 6MWT-Ergebnis nach Studienbeginn vorlag, wurde die Baseline als 0 eingestuft. Die prozentuale **Fatigue** wird wie folgt berechnet: % Fatigue = 100 * (zurückgelegte Strecke in der 1. Minute - zurückgelegte Strecke in der 6. Minute) / zurückgelegte Strecke in der 1. Minute • Veränderung zu Baseline • Anzahl der Patienten, die ≥ 30 Meter laufen <u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung des 6MWT fand an den Studientagen Tag 64 (entspricht Baseline), 183, 302, 365, 421, 540, 659, 700, 778, 897 statt. Als gehfähig gilt jeder Patient, der unabhängiges Gehen gemäß den WHO-Kriterien für motorische Meilensteine erreicht hat (Test Item #6 – Freies Gehen). <u>Statistische Auswertung:</u> Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
6MWT = 6-minute Walk Test	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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.

Patienten, die frei gehen konnten, wurden mit dem 6MWT bewertet. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts [7] waren für 5 Patienten Ergebnisse des 6MWT verfügbar. Die gelaufene Gesamtdistanz für 4 der 5 Patienten betrug zwischen 125 und 178 Meter.

Eine abschließende Bewertung kann nicht erfolgen. Spätere Datenschnitte werden eine Beurteilung zulassen.

4.3.2.3.3.9 ACEND – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung zu Baseline ACEND“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232AM201 NURTURE	Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [60]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet. <u>Domänen:</u> Dieses Bewertungsinstrument wird von den Eltern/Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Es evaluiert anhand von 7 Domänen die Ausprägung 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 Aktivitäten

Studie	Operationalisierung
	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 Tag 700, 1135, 1492 und 1820 erhoben. Statistische Auswertung: Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, SMA = Spinale Muskelatrophie	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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.

Der ACEND wurde erstmals an Tag 700 erhoben. Eine Auswertung im Vergleich zu Tag 700 (Baseline) wird für den nächsten Datenschnitt erwartet.

4.3.2.3.3.10 Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: NURTURE – Operationalisierung des Endpunktes „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232AM201 NURTURE	Im Alter von 13 und 24 Monaten wurde der Anteil der Patienten erfasst, die eine klinisch manifeste SMA gemäß eines der folgenden Kriterien bekam: - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde, - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen, - Unfähigkeit, Stehen mit Unterstützung zu erlernen, - Unfähigkeit zu krabbeln, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen - Therapieabbruch oder Tod Tag 365 bzw. 700 wurde zur Evaluation der Kinders im Alter von 13 bzw. 24 Monaten herangezogen. Wenn am oder vor dem Tag 365 eine Magensonde gelegt wurde oder wenn die Behandlung abgebrochen wurde oder der Patient vor diesem Besuch verstorben war, wurde davon ausgegangen, dass die Definition der manifesten SMA erfüllt war. <u>Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:</u> • Anteil der Patienten mit klinisch manifester SMA <u>Statistische Auswertung:</u> Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in der Studie NURTURE gezeigten Effekte.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-78: NURTURE – Ergebnisse für „Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA im Alter von 13 Monaten			
N (Anzahl Patienten mit Bewertung an Tag 365)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
Anzahl der Patienten, die die Behandlung abbrachen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der verstorbenen Patienten	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit perkutaner Magensonde	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Anzahl der Patienten mit einem Gewicht < 5. Perzentil	5 (33)	0 (0)	5 (20)
Anzahl der Patienten mit Gewichtsabnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen[1]	5 (33)	0 (0)	5 (20)
Anzahl der Patienten, die nicht alle zu erwartenden WHO-Meilensteine vorweisen[2]	10 (67)	2 (20)	12 (48)
Anzahl der Patienten mit manifesten SMA Symptomen[3] Anteil 95 %-KI[4]	10 0,67 0,39; 0,87	2 0,20 0,04; 0,56	12 0,48 0,28; 0,68
Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA im Alter von 24 Monaten			
N (Anzahl Patienten mit Bewertung an Tag 700)	11 (100)	5 (100)	16 (100)
Anzahl der Patienten, die die Behandlung abbrachen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der verstorbenen Patienten	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit perkutaner Magensonde	3 (27)	0 (0)	3 (19)
Anzahl der Patienten mit einem Gewicht < 5. Perzentil	4 (36)	0 (0)	4 (25)
Anzahl der Patienten mit Gewichtsabnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen[1]	5 (45)	0 (0)	5 (31)

NURTURE	Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien	Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien	Total
Anzahl der Patienten, die nicht alle zu erwartenden WHO-Meilensteine vorweisen[2]	7 (64)	0 (0)	7 (44)
Anzahl der Patienten mit manifesten SMA Symptomen[3]	7	0	7
Anteil	0,64	0,00	0,44
95 %-KI[4]	0,32; 0,88	0,00; 0,54	0,21; 0,69

[1] Als WHO-Hauptperzentilen nach dem 6. Monat wurden das 3., 5., 10., 25., und 50. Perzentil berücksichtigt.

[2] Hier sind Patienten erfasst, die folgende Meilensteine gemäß Prüfarzt nicht erreicht haben: freies Sitzen, Stehen mit Unterstützung und krabbeln auf Händen und Knien.

[3] Manifeste SMA war definiert anhand: Therapieabbruch, Tod, Legen einer Magensonde, Gewicht unterhalb des 5. Perzentils der WHO, Gewichtsverlust um ≥ 2 Hauptperzentilen und nicht in der Lage einen WHO-Meilenstein zu erreichen.

[4] Wilson Score KI mit Kontinuitätskorrektur

SMN = Survival of Motor Neuron n = Anzahl der Patienten mit manifester SMA, N = Anzahl der Patienten mit Bewertungen, KI = Konfidenzintervall

Quelle: Studienbericht Tabelle 20 und 91 [7]

In einem Alter von 13 Monaten wurde bei 12 Patienten (48 %) eine klinisch manifeste SMA gemäß Studienprotokoll diagnostiziert. Von den 12 Patienten hatten 10 Patienten 2 *SMN2*-Kopien und 2 Patienten 3 *SMN2*-Kopien. Von den 16 Patienten in einem Alter von 24 Monaten wurde bei 7 Patienten (44 %) eine Manifestation protokolldefinierter SMA-Symptome festgestellt. Alle 7 Patienten gehörten der Gruppe mit 2 *SMN2*-Kopien an.

4.3.2.3.3.11 UEs – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes „UEs“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety-Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. 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 UEs wurden nach den Schweregraden mild, moderat und schwer klassifiziert. Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 20.0) klassifiziert. Erlitt ein Patient das gleiche UE mehr als einmal, wurde es nur einmal gezählt. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:</u> **UEs (total):** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 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) **UEs gemäß Schweregrad** • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)

Studie	Operationalisierung
	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) Statistische Auswertung: Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv. Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.
UE = Unerwünschte Ereignisse, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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.

4.3.2.3.3.11.1 UEs (total)

Tabelle 4-80: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen** 2 *SMN2*-Kopien	**Nusinersen** 3 *SMN2*-Kopien	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE			
n (%)	15 (100)	10 (100)	25 (100)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht [7]			

Alle Patienten erlitten mindestens ein UE (Tabelle 4-80).

4.3.2.3.3.11.2 UEs (total gemäß SOC)

Tabelle 4-81: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten (Total) auftraten nach SOC	
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (96)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (72)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (72)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (64)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (64)
Untersuchungen	12 (48)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (44)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (28)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (28)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (28)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (28)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (28)
Herzerkrankungen	5 (20)
Augenerkrankungen	4 (16)
In der Spalte „Total“ wurde ein Patient nur einmal innerhalb jeder SOC gezählt. N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SOC = System Organ Class Quelle: Studienbericht [7]	

Bei mindestens 10 % der Patienten traten meist Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Tabelle 4-81).

4.3.2.3.3.11.3 UEs (total gemäß PT)

Tabelle 4-82: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Pyrexie	18 (72)
Infektion der oberen Atemwege	17 (68)
Nasopharyngitis	11 (44)
Husten	10 (40)
Rhinorrhoe	8 (32)
Otitis media	7 (28)
Jahreszeitbedingte Allergie	7 (28)
Nasenverstopfung	6 (24)
Anämie	5 (20)
Obstipation	5 (20)
Windeldermatitis	5 (20)
Diarrhoe	5 (20)
Grippe	5 (20)
Pneumonie	5 (20)
Tachykardie	5 (20)
Erbrechen	5 (20)
Bronchitis	4 (16)
Ohreninfektion	4 (16)
Sturz	4 (16)
Muskuläre Schwäche	4 (16)
Arthropodenbiss	3 (12)
Bronchiolitis	3 (12)
Dehydratation	3 (12)
Dysphagie	3 (12)
Virale Gastroenteritis	3 (12)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	3 (12)
Human-Rhinovirus-Test positiv	3 (12)
Hypotonie	3 (12)
Okuläre Hyperämie	3 (12)
Ausschlag	3 (12)
Rhinitis	3 (12)

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Zahnen	3 (12)
Virusinfektion	3 (12)
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (12)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschtes Ereignis, Quelle: Studienbericht Tabelle 120 [7]	

Zu den häufigsten UEs zählten Infektionen der oberen Atemwege, Pyrexie, Nasopharyngitis und Husten (Tabelle 4-82).

4.3.2.3.3.11.4 UE (total gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT)

Tabelle 4-83: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
n (%)			
Pyrexie	13 (87)	5 (50)	18 (72)
Infektion der oberen Atemwege	11 (73)	6 (60)	17 (68)
Nasopharyngitis	7 (47)	4 (40)	11 (44)
Husten	7 (47)	3 (30)	10 (40)
Rhinorrhoea	5 (33)	3 (30)	8 (32)
Otitis media	4 (27)	3 (30)	7 (28)
Jahreszeitbedingte Allergie	3 (20)	4 (40)	7 (28)
Nasenverstopfung	4 (27)	2 (20)	6 (24)
Anämie	3 (20)	2 (20)	5 (20)
Obstipation	5 (33)	0 (0)	5 (20)
Windeldermatitis	3 (20)	2 (20)	5 (20)
Diarrhoe	2 (13)	3 (30)	5 (20)
Grippe	2 (13)	3 (30)	5 (20)
Pneumonie	5 (33)	0 (0)	5 (20)
Tachykardie	4 (27)	1 (10)	5 (20)
Erbrechen	4 (27)	1 (10)	5 (20)
Bronchitis	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Ohreninfektion	3 (20)	1 (10)	4 (16)
Sturz	1 (7)	3 (30)	4 (16)
Muskuläre Schwäche	4 (27)	0 (0)	4 (16)
Arthropodenbiss	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Bronchiolitis	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Dehydratation	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Dysphagie	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Virale Gastroenteritis	1 (7)	2 (20)	3 (12)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Human-Rhinovirus-Test positiv	1 (7)	2 (20)	3 (12)
Hypotonie	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Okuläre Hyperämie	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Ausschlag	1 (7)	2 (20)	3 (12)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
Rhinitis	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Zahnen	1 (7)	2 (20)	3 (12)
Virusinfektion	3 (20)	0 (0)	3 (12)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (13)	1 (10)	3 (12)
Bauch aufgetrieben	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Abdominalschmerz	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Adenovirus-Test positiv	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Zellulitis	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Kontusion	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Dermatitis	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Kontaktdermatitis	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Ekzem	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Erythem	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Schlechtes Gedeihen	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Flatulenz	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Nahrungsmittelallergie	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Risswunde	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Kongestion der unteren Atemwege	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Lymphozytenzahl erhöht	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Motorische Entwicklungsverzögerung	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Neutropenie	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Thrombozytenzahl erhöht	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Aspirationspneumonie	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Erythematöser Hautausschlag	0 (0)	2 (20)	2 (8)
Atemstörung	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Respiratorische Synzytial-Virus-Bronchiolitis	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Rhinovirusinfektion	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Tonsillitis	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Torticollis	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Tremor	2 (13)	0 (0)	2 (8)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
Entzündung der oberen Luftwege	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Harnwegsinfektion	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Vulvovaginaler Ausschlag	1 (7)	1 (10)	2 (8)
Gewichtszunahme unzureichend	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Leukozytenzahl erhöht	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Abdominale Beschwerden	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Akutes hämorrhagisches Ödem beim Säugling	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Angina pectoris	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Erythem an der Applikationsstelle	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Areflexie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Aspiration	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Asthma	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Kalzium im Blut erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Körpertemperatur erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Atemgeräusch anomal	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hyperreagibilität des Bronchialsystems	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Carnitin erniedrigt	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ersticken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Coronavirus-Infektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Cystatin C erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Erworbene Stenosierung eines Tränenganges	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Trockene Haut	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Dyspnoe	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ohrinfektion durch Staphylokokken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Nummuläres Ekzem	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Enterovirusinfektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Enterovirus-Test positiv	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Eosinophilenzahl erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Eosinophilie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Augenausfluss	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Augeninfektion	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Fütterungsstörung	1 (7)	0 (0)	1 (4)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
Häufige Darmentleerungen	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Gastrointestinale Virusinfektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Schlechtes Wachstum	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hämoglobin erniedrigt	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Herzfrequenz erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hypermobilitätssyndrom	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Hyperreflexie	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Hypertonie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hypokalzämie	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Hypophagie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hypoxie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ichthyose	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Impetigo	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Infantile Kolik	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Blauer Fleck an der Infusionsstelle	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Extravasat an der Infusionsstelle	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Eisenmangelanämie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Gelenkkontraktur	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Bänderschlaffheit	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Lippenverletzung	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Lippenschmerzen	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Lipidstoffwechselstörung	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Entzündung der unteren Atemwege	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Lymphozytose	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Unwohlsein	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Mikrognathie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Miliaria	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Übelkeit	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Nackenschmerzen	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Neutrophilenzahl erhöht	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Oraler Herpes	0 (0)	1 (10)	1 (4)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
Schmerzen im Oropharynx	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Akute Otitis media	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Schmerz	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Blässe	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Perivaskuläre Dermatitis	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Petechien	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pharyngitis durch Streptokokken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Bakterien	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Pseudomonas	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Virale Pneumonie	0 (0)	1 (10)	1 (4)
lagebedingte Plagiozephalie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Komplikation nach einem Eingriff	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Beschwerden nach einem Eingriff	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Schwellung nach einem Eingriff	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Präsynkope	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Proteinurie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Radiuskopfluxation	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Ausschlag papuloes	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Respiratorische Azidose	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Atemerkrankung	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Respiratorische Insuffizienz	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Schwäche der Atemmuskulatur	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Virusinfektion der Atemwege	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Allergische Rhinitis	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hypersalivation	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Seborrhoische Dermatitis	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Seborrhoische Keratose	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Sinusitis	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Hauthypopigmentierung	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Hautinfektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit einem UEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT			
Hautreizung	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Sprechstörung entwicklungsbedingt	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Streptokokken-Infektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Stridor	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Subdurales Hämatom	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Verbrennung	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Tinea-Infektion	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Nabelgranulom	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Kongestion der oberen Atemwege	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Virale Pharyngitis	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Viraler Hautausschlag	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Vitamin D-Mangel	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Vulvovaginale Candidose	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Belastbarkeit eingeschränkt	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Giemen	1 (7)	0 (0)	1 (4)

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschte Ereignisse
Quelle: Studienbericht Tabelle 120 [7]

Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien zeigten häufiger Pyrexie, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Husten im Vergleich zu Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien (Tabelle 4-83).

4.3.2.3.3.11.5 UEs (gemäß Schweregrad)

Tabelle 4-84: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	Mild	Moderat	Schwer	Total
N (%)	**25 (100)**			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE				
n (%)	7 (28)	13 (52)	5 (20)	25 (100)
Definition der Schwere von UEs: Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht [7]				

Der Großteil der UEs wurde als moderat beurteilt (Tabelle 4-84).

4.3.2.3.3.11.6 UEs (gemäß Schweregrad nach SOC)

Tabelle 4-85: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen

Studie NURTURE	Mild
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten (Total) auftraten nach SOC	
	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (48)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (44)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (40)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (40)
Untersuchungen	9 (36)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (32)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (32)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (28)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (24)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (20)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (20)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (20)
Herzerkrankungen	4 (16)
Augenerkrankungen	4 (16)
In der Spalte „Total“ wurde ein Patient nur einmal innerhalb jeder SOC gezählt.	

Studie NURTURE	**Mild**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten (Total) auftraten nach SOC	
	n (%)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SOC = System Organ Class Quelle: Studienbericht [7]	

Milde UEs traten in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes am häufigsten auf (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Moderat**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten (Moderat) auftraten nach SOC	
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (36)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (36)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (28)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (24)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (12)
Untersuchungen	3 (12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (12)
In der Spalte „Total“ wurde ein Patient nur einmal innerhalb jeder SOC gezählt. Definition der Schwere von UEs: Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SOC = System Organ Class, Quelle: Studienbericht [7]	

Bei 10 % der Patienten traten moderate Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Schwer**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten (Schwer) auftraten nach SOC	
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (16)
In der Spalte „Total“ wurde ein Patient nur einmal innerhalb jeder SOC gezählt. Definition der Schwere von UEs: Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, SOC = System Organ Class Quelle: Studienbericht [7]	

Bei 10 % der Patienten traten schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Tabelle 4-87).

4.3.2.3.3.11.7 UEs (gemäß Schweregrad nach PT)

Tabelle 4-88: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Infektion der oberen Atemwege	12 (48)
Husten	10 (40)
Nasopharyngitis	9 (36)
Pyrexie	8 (32)
Rhinorrhoea	7 (28)
Nasenverstopfung	6 (24)
Jahreszeitbedingte Allergie	6 (24)
Erbrechen	5 (20)
Otitis media	4 (16)
Grippe	4 (16)
Obstipation	4 (16)
Windeldermatitis	4 (16)
Sturz	4 (16)
Anämie	4 (16)
Tachykardie	4 (16)
Ohreninfektion	3 (12)

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Virale Gastroenteritis	3 (12)
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (12)
Diarrhoe	3 (12)
Human-Rhinovirus-Test positiv	3 (12)
Arthropodenbiss	3 (12)
Muskuläre Schwäche	3 (12)
Hypotonie	3 (12)
Okuläre Hyperämie	3 (12)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht Tabelle 120 [7]	

Milde Infektionen der oberen Atemwege zählten zu den häufigsten UEs (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit moderate UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Pyrexie	9 (36)
Infektion der oberen Atemwege	5 (20)
Grippe	4 (16)
Otitis media	3 (12)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [7]	

Zu den häufigsten moderaten UEs zählte Pyrexie (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT	
	n (%)
Infektion der oberen Atemwege	4 (16)
Pneumonie	2 (8)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [7]	

Schwere Infektionen der oberen Atemwege zählten bei 5 % der Patienten zu den häufigsten UEs (Tabelle 4-90).

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-91: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Schwere UE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**OR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Lebensalter von 1 Jahr[a]									
Anzahl mit mindestens 1 schweren UE	15	1	7	18	15	83	0,01	[0,001; 0,154]	0,0005
Anzahl mit Rückenschmerzen	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere UE	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Spätestes gemeinsames Lebensalter[a,b]									
Anzahl mit mindestens 1 schweren UE	15	0	0	18	7	39	0,05	[0,003; 0,957]	0,0467
Anzahl mit Rückenschmerzen	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere UE	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %

b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n.b.: nicht berechnet. Falls in keinem Behandlungsarm ein Ereignis eintrat, wurde kein OR berechnet; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Gefahr ein schweres UE im Lebensalter von einem Jahr zu erleiden, war für Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn und 2 *SMN2*-Kopien um 99,99 % signifikant geringer als für Kinder unter BSC-Therapie und 2 *SMN2* (OR = 0,01; p = 0,0005) (Tabelle 4-91). Im Alter von 174 Tagen (spätestes gemeinsames Alter) lag dieser signifikante Unterschied ebenfalls vor, es zeigte sich auch ein Vorteil einer präsymptomatischen Nusinersen-Behandlung (OR = 0,05; p = 0,0467). Bei dem Endpunkt Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen zeigte sich weder bei Kindern im Lebensalter von einem Jahr noch mit 174 Tagen (spätestes gemeinsames Alter) ein Ereignis.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-92: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Schwere UE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl ohne 1 schweren UE	25	20	80	41	8	20	0,24	[0,127; 0,468]	< 0,0001
Anzahl ohne Rückenschmerzen	25	25	100	41	41	100	1,01	[0,946; 1,073]	0,8176
Schwere UE	25	25	100	41	41	100	1,01	[0,946; 1,073]	0,8176

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Gefahr ein schweres UE zu erleiden, war für Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn um 76 % signifikant geringer als für Kinder unter BSC-Therapie (RR = 0,24; p < 0,0001) (Tabelle 4-92). Bei dem Endpunkt Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen zeigte sich kein Behandlungsunterschied, da keines der Kinder Rückenschmerzen als UE zeigte.

4.3.2.3.3.12 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety-Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.11) 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 Andere Gründe: • Nach Einschätzung des Prüfarztes der Abbruch aus medizinischen Gründen notwendig • Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors der Abbruch aufgrund mangelnder Compliance notwendig • Beginn einer kommerziellen Behandlung mit Nusinersen • Signifikante Protokollverletzung • Administrative 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 totalen Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:</u> • Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen. <u>Statistische Auswertung:</u> Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv. Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.
UE = Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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 4-94: NURTURE – Ergebnisse für „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N	**25 (100)**
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	
n (%)	0 (0)

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, das zu einem Therapieabbruch führte, UE = unerwünschte Ereignisse
Quelle: Studienbericht

Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UEs ab (Tabelle 4-94).

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-95: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Abbruch aufgrund von UE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**OR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Lebensalter von 1 Jahr[a]									
Anzahl Abbruch wegen UE	15	0	0	18	4	22	0,10	[0,005; 2,105]	0,1402
Spätestes gemeinsames Lebensalter[a,b]									
Anzahl Abbruch wegen UE	15	0	0	18	3	17	0,14	[0,007; 3,003]	0,2105

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %
b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet. Falls in keinem Behandlungsarm ein Ereignis eintrat, wurde kein OR berechnet; OR: Odds Ratio

Es lag ein nummerischer Unterschied zugunsten einer präsymptomatischen Nusinersen-Behandlung vor (Tabelle 4-95).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-96: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „Abbruch aufgrund von UE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl ohne Abbruch wegen UE	25	25	100	41	25	61	0,62	[0,483; 0,794]	0,0002
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; RR: Relatives Risiko									

Es lag ein signifikanter Unterschied zugunsten einer präsymptomatischen Nusinersen-Behandlung vor (Tabelle 4-96).

4.3.2.3.3.13 SUEs– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunktes „SUE“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
232SM201 NURTURE	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety-Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis 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. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUEs erfolgte während des totalen Studienzeitraums. <u>Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:</u> • Anzahl der Patienten mit mindestens 1 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 (Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten ist bereits hiermit abgedeckt) <u>Statistische Auswertung:</u> Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv. Es wurde zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Hierbei wurden die Daten der NURTURE-Studie mit den Daten der ENDEAR-Studie in Anlehnung an die Anforderungen des IQWiG im Rahmen der Bewertung eines Neugeborenenscreenings (S18-02) auf Basis der SMN2-Kopienzahl und dem Krankheitsbeginn verglichen. Nusinersen-behandelte Kindern mit präsymptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien (NURTURE) wurden mit BSC-behandelten Kindern mit symptomatisch diagnostizierter 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Kopien mit einem Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen (ENDEAR) verglichen.
SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

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 die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Designs besteht per se ein hohes Verzerrungspotenzial der in den Studien 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.

4.3.2.3.3.13.1 SUEs (total)

Tabelle 4-98: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE			
n (%)	7 (47)	2 (20)	9 (36)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Quelle: Studienbericht [7]			

Sieben Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und 2 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien erlebten mindestens 1 SUE (Tabelle 4-98).

4.3.2.3.3.13.2 SUEs (gemäß SOC)

Tabelle 4-99: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach SOC“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten (Total) auftraten nach SOC	
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (32)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (12)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (8)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht [7]	

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten am häufigsten auf (Tabelle 4-99). SUEs gemäß *SMN2*-Kopienzahl und SOC liegen gemäß CSR nicht vor.

4.3.2.3.3.13.3 SUEs (gemäß PT)

Tabelle 4-100: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Total**
N (%)	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten (Total) auftraten nach PT	
	n (%)
Pneumonie	4 (16)
Atemstörung	2 (8)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	2 (8)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienbericht Tabelle 124 [7]	

Schwerwiegende Pneumonien traten bei 5 % der Patienten auf (Tabelle 4-100).

4.3.2.3.3.13.4 SUEs (gemäß *SMN2*-Kopienzahl nach PT)

Tabelle 4-101: NURTURE – Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten gemäß *SMN2*-Kopienzahl auftraten nach PT“ – weitere Untersuchungen

NURTURE	**Nusinersen 2 *SMN2*-Kopien**	**Nusinersen 3 *SMN2*-Kopien**	**Total**
N (%)	**15 (100)**	**10 (100)**	**25 (100)**
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten nach PT			
n (%)			
Pneumonie	4 (27)	0 (0)	4 (16)
Atemstörung	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	2 (13)	0 (0)	2 (8)
Bauch aufgetrieben	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Bronchitis	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Ersticken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Coronavirus-Infektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Dehydratation	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Enterovirusinfektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Schlechtes Wachstum	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Aspirationspneumonie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Bakterien	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pneumonie durch Pseudomonas	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Pyrexie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Respiratorische Insuffizienz	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0 (0)	1 (10)	1 (4)
Tachykardie	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Infektion der oberen Atemwege	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Harnwegsinfektion	1 (7)	0 (0)	1 (4)
Virusinfektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (10)	1 (4)

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit SUE, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Quelle: Studienbericht Tabelle 125 [7]

SUEs wurden häufiger bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien als mit 3 *SMN2*-Kopien berichtet (Tabelle 4-101).

Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC

Tabelle 4-102: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „SUE“ (NURTURE und ENDEAR-BSC mit Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**OR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Lebensalter von 1 Jahr[a]									
Anzahl mit mindestens 1 SUE	15	6	40	18	16	89	0,08	[0,014; 0,502]	0,0067
Anzahl mit Rückenschmerzen	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
SUE	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Spätestes gemeinsames Lebensalter[a,b]									
Anzahl mit mindestens 1 SUE n (%)	15	6	40	18	7	39	1,05	[0,258; 4,256]	0,9481
Anzahl mit Rückenschmerzen	15	0	0	18	0	0	n.n.	n.b.	n.b.
SUE	15	0	0	18	0	0	n.b.	n.b.	n.b.

a: Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 %

b: Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet. Falls in keinem Behandlungsarm ein Ereignis eintrat, wurde kein OR berechnet; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Gefahr ein SUE im Lebensalter von einem Jahr zu erleiden, war für Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn und 2 *SMN2*-Kopien um 99,92 % signifikant geringer als für Kinder unter BSC-Therapie und 2 *SMN2*-Kopien (OR = 0,08; p = 0,0067) (Tabelle 4-102). Im Alter von 174 Tagen (spätestes gemeinsames Alter) lag dieser signifikante Unterschied noch nicht vor. Rückenschmerzen traten bei keinem der Kinder auf.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-103: NURTURE vs. ENDEAR-BSC – Ergebnisse für „SUE“ (Sensitivitätsanalyse) – weitere Untersuchungen

NURTURE vs. ENDEAR-BSC	**präsymptomatisch Nusinersen**			**BSC-Therapie**			**präsymptomatisch Nusinersen vs. BSC**		
	N	**Kinder mit Ereignissen**		**N**	**Kinder mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Anzahl ohne mindestens 1 SUE	25	16	64	41	2	5	0,08	[0,019; 0,304]	0,0003
Anzahl ohne Rückenschmerzen	25	25	100	41	41	100	1,01	[0,946; 1,073]	0,8176
SUE	25	25	100	41	41	100	1,01	[0,946; 1,073]	0,8176

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Gefahr ein SUE zu erleiden, war für Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn um 99,92 % signifikant geringer als für Kinder unter BSC-Therapie (RR = 0,08; p = 0,0003) (Tabelle 4-103). Schwerwiegende Rückenschmerzen traten bei keinem der Kinder auf.

4.3.2.3.3.14 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**verfügbare Quellen[a]**		
	Studienbericht **(ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c]** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation** **(ja/nein [Zitat])**
232SM201 NURTURE	ja [7]	ja Clinicaltrials.gov [44] ICTRP [45] EU-CTR [46]	ja [41]
CS3B ENDEAR	ja [53]	ja [47-50]	ja [42; 43]

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 4.3.1.4 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 NURTURE

Für die Nutzenbewertung von Nusinersen als Therapie bei präsymptomatisch behandelten SMA-Patienten liegt die Phase-II-Studie NURTURE vor. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie, die der Evidenzstufe Ic laut VerfO des G-BA entspricht.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen der präsymptomatisch behandelten NURTURE-Kinder gegenüber den BSC-behandelten Kindern aus ENDEAR dargelegt.

Zusammenfassung (Indirekter Vergleich NURTURE vs. ENDEAR-BSC)

Kinder mit präsymptomatischem Nusinersen-Therapiebeginn und 2 *SMN2*-Kopien zeigten eine signifikante Verbesserung SMA-bedingter Symptome und UEs im Vergleich zu Kindern mit BSC-Therapie, 2 *SMN2*-Kopien und ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer. Zusammengefasst bedeutet das:

- Signifikante Verbesserung ihrer motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE-2 (Subskala 2) ($p < 0{,}0001$)
- Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 schweren UE ($p = 0{,}0115$)
- Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 SUE ($p = 0{,}0146$)

Im Rahmen der Bewertung eines SMA-Neugeborenenscreenings stellt das IQWiG zudem basierend auf einem indirekten Vergleich von Nusinersen behandelten Patienten aus NURTURE vs. ENDEAR zusammenfassend fest, dass sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenenscreenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening ergibt. *„Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigten sich große Effekte zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen), die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließen (dramatischer Effekt).[8]“*

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.4 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 - Patienten mit 5q-assozierter SMA

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

In der Auswertung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen bei Patienten mit präsymptomatisch behandelter SMA gegenüber BSC-behandelter SMA. Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen Morbidität und Sicherheit. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse daher ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit präsymptomatisch behandelter 5q-assoziierter SMA. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Nusinersen-Behandlung.

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 4.3.1.4 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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit präsymptomatisch behandelter SMA	Erheblicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurde für die Bewertung des Zusatznutzen von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten nur eine nicht randomisierte, einarmige Studie (NURTURE) identifiziert.

Die NURTURE-Studie zeigt den Behandlungserfolg bei Patienten mit präsymptomatischer SMA. Die SMA-Erkrankung wurde bei diesen Patienten anhand eines genetischen Tests der 5q-Mutation vor Symptombeginn festgestellt.

Zwar haben Daten aus nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien naturgemäß eine geringere Validität und Ergebnissicherheit als RCTs (Abschnitt 4.4.1); allerdings können in einer sehr seltenen Erkrankung wie der SMA mit kleinen Stichproben zusätzliche Daten aus

Studien mit geringerem Evidenzgrad im Kontext der Gesamtdatenlage durchaus helfen, die beobachteten Effekte zu unterstützen bzw. zusätzliche Informationen zu liefern.

Direkte vergleichende Studien liegen nicht vor. Der nicht adjustierte indirekte Vergleich der NURTURE-Studie mit der ENDEAR-Studie wurde analog den Anforderungen des IQWiG im Rahmen des Neugeborenenscreenings durchgeführt. Anstelle der für das Neugeborenenscreening herangezogenen Vergleichsgruppe der Nusinersen-therapierten ENDEAR-Patienten wurden für die Nutzenbewertung aufgrund der Fragestellung die BSC-therapierten Patienten der ENDEAR-Studie herangezogen.

Das IQWiG stellt zusammenfassend fest, dass sich ein Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenenscreenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. *„Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigten sich große Effekte zugunsten des präsymptomatischen im Vergleich zum frühsymptomatischen Therapiebeginn Krankheitsbeginn ≤ 12 Wochen), die sich nicht allein durch Verzerrung erklären ließen (dramatischer Effekt). Bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des präsymptomatischen Therapiebeginns. Diese beobachteten Unterschiede wurden als nicht groß genug eingeschätzt, als dass sie jeweils nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären gewesen sein könnten. Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und Rückenschmerzen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kriterien eines dramatischen Effekts waren nicht erfüllt. Für andere Endpunkte wurden keine Daten angefragt.[8]“*

Gleiches zeigt sich auch im Vergleich zum BSC-Behandlungsarm der ENDEAR-Patienten. Es liegen auch hier dramatische Therapieeffekte vor.

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] 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) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online].

6. 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.

7. Biogen Idec Ltd 2019. Studienbericht NURTURE (232SM201).

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Abschlussbericht: Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Stand: 27.02.2020 [Online].

9. 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.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2016-B-174.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2018-B-262.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2020-B-008.

13. Biogen Idec Research Limited 2017. Studienprotokoll NURTURE (232SM201).

14. Biogen Idec Research Limited 2018. Statistischer Analyseplan NURTURE (232SM201).

15. 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.

16. 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.

17. Haataja, L., Mercuri, E., Regev, R., Cowan, F., Rutherford, M., Dubowitz, V. & Dubowitz, L. 1999. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of pediatrics,* 135**,** 153-61.

18. Romeo, D. M., Cioni, M., Scoto, M., Mazzone, L., Palermo, F. & Romeo, M. G. 2008. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society,* 12**,** 24-31.

19. De Sanctis, R., Coratti, G., Pasternak, A., Montes, J., Pane, M., Mazzone, E. S., Young, S. D., Salazar, R., Quigley, J., Pera, M. C., Antonaci, L., Lapenta, L., Glanzman, A. M., Tiziano, D., Muntoni, F., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R. & Mercuri, E. 2016. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD,* 26**,** 754-9.

20. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K. J., Scott, C., Pane, M., Messina, S., Bertini, E., Mercuri, E. & Finkel, R. S. 2010. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular disorders : NMD,* 20**,** 155-61.

21. Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Montes, J., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., Yang, M., Sproule, D., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2011. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association,* 23**,** 322-6.

22. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J., Riley, S., Benton, M., Ryan, P. A., Montgomery, M., Marra, J., Gooch, C. & De Vivo, D. C. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology,* 83**,** 810-7.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD,* 25**,** 593-602.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Vestronidase alfa.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Velmanase alfa.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Burosumab.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Elosulfase alfa.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Ataluren.

40. Sugimoto, M., Aiba, K., Koyama, N., Yokochi, K. & Nishio, H. 2019. Nusinersen helps restore walking ability in childhood spinal muscular atrophy. *Pediatrics International,* 61**,** 728-9.

41. De Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., Hwu, W. L., Crawford, T. O., Finkel, R. S., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Parsons, J. A., Ryan, M. M., Butterfield, R. J., Topaloglu, H., Ben-Omran, T., Sansone, V. A., Jong, Y. J., Shu, F., Staropoli, J. F., Kerr, D., Sandrock, A. W., Stebbins, C., Petrillo, M., Braley, G., Johnson, K., Foster, R., Gheuens, S., Bhan, I., Reyna, S. P., Fradette, S. & Farwell, W. 2019. Nusinersen

initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders,* 29**,** 842-56.

42. 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.

43. 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.

44. Clinicaltrials-Registereintrag Biogen; Ionis Pharmaceuticals, I. 2015. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553.

45. ICTRP-Registereintrag NCT02386553 2015. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553.

46. EU-CTR-Registereintrag Biogen Idec Research Limited 2015. EudraCT Number: 2014-002098-12; An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA (NURTURE).

47. Clinicaltrials-Registereintrag Ionis Pharmaceuticals, I. 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074.

48. 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.

49. ICTRP-Registereintrag NCT02193074 2014. A Study to Assess the Efficacy and Safety of IONIS-SMN Rx in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074.

50. 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.

51. Biogen GmbH 2017. Dossier zum Wirkstoff Nusinersen, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294).

52. 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.

53. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht ENDEAR (CS3B).

54. Chien, Y. H., Lee, N. C., Thurberg, B. L., Chiang, S. C., Zhang, X. K., Keutzer, J., Huang, A. C., Wu, M. H., Huang, P. H., Tsai, F. J., Chen, Y. T. & Hwu, W. L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics,* 124**,** e1116-25.

55. 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.

56. Bach, J. R., Saltstein, K., Sinquee, D., Weaver, B. & Komaroff, E. 2007. Long-term survival in Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil,* 86**,** 339-45 quiz 46-8, 79.

57. Piepers, S., van den Berg, L. H., Brugman, F., Scheffer, H., Ruiterkamp-Versteeg, M., van Engelen, B. G., Faber, C. G., de Visser, M., van der Pol, W. L. & Wokke, J. H. 2008. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol,* 255**,** 1400-4.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

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[21]] – 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

[21] 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

Nicht zutreffend.

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

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-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

Nicht zutreffend.

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

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-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

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

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Sugimoto, M., et al. (2019). "Nusinersen helps restore walking ability in childhood spinal muscular atrophy." Pediatrics International 61(7): 728-729.	A5

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	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	A1
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	A1
3	Nct01780246	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780246	A1

		Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701)			
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	A1
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	A1
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	A1
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	Einge-schlossen: NURTURE
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	A1
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	A1
11	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566	A1
12	Nct04488133	A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488133	A1

		Onasemnogene Abeparvovec-xioi			
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	A1
14	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987	A1
EU-CTR					
1	2014-002098-12	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic SMA	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12	Einge-schlossen: NURTURE
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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
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	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27	A1

		Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy			
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	A1
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 Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Mus	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	Einge-schlossen: ENDEAR
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	A1
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
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	A1
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	A1
3	Nct01780246	An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246	A1

		ISIS 396443-CS1 (NCT01494701)			
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	A1
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 396443-CS10 (NCT01780246)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791	A1
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	A1
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	A1
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	Einge-schlossen: NURTURE
10	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566	A1
11	Nct04317794	Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794	A1
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	A1
14	Nct04404764	Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764	A1
15	Drks00015702	Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen	2018	http://www.drks.de/DRKS00015702	A1
16	Drks00011547	Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA)	2017	http://www.drks.de/DRKS00011547	A1
17	Nct03878030	Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030	A1
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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
24	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04159987	A1

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	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

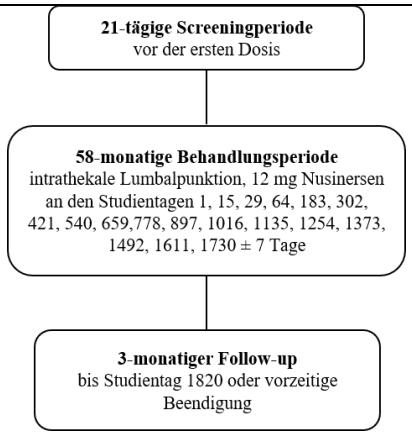
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NURTURE

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel Zusammenfassung	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit SMA. Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt und somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht.
Einleitung		
2	Hintergrund	Die NURTURE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen. Seit der Implementierung der Protokollversion 6 werden 12 mg Nusinersen verwendet. In der Protokollversion 1-5 erhielten alle Patienten eine altersadjustierte Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Dosisverabreichung ≤ 6 Wochen alt und es liegt eine genetische Dokumentation der 5q SMA homozygoten Gendeletion oder -mutation oder heterozygote Compound-Heterozygotie vor. Zudem bestand eine genetische Dokumentation von zwei oder drei Kopien des *SMN2*-Gens.

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		 Der Studienzeitraum pro Patient beträgt bis zu 5 Jahre (1820 Tage). Die Studie besteht aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 58-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten erhalten 18 Dosen Nusinersen (bis Tag 1730 ± 7 Tage). Das Follow-up beginnt drei Monate nach der letzten Dosis oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Nach dem letzten Studienbesuch (Tag 1820) können die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen. Die Studie läuft derzeit noch. Das geplante Studienende ist 2025. Behandlungsstart war der 20. Mai 2015. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15. Mai 2018.
Methoden		
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Die Studie wird an 20 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Argentinien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Katar, Taiwan, Türkei, USA Patienten qualifizierten sich für die Teilnahme an der Studie, wenn sie nachfolgende Kriterien erfüllten. Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, 2. Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis, 3. Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, 4. Genetische Dokumentation von zwei oder drei *SMN2*-Kopien, 5. CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline, 6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		Einschätzung des Prüfarztes, 7. Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien, 8. Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bis 42 Wochen bei Zwillingen 9. Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes. Ausschlusskriterien: 1. Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach oder schlafend < 96 % Sauerstoffsättigung ohne Beatmung oder mit Beatmung. In Höhen > 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 % wach oder schlafend ohne Beatmung oder mit Beatmung), 2. Anzeichen oder Symptome von SMA bei Screening oder unmittelbar vor der 1. Dosis (Tag 1), die nach Einschätzung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten, 3. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert, 4. Erkrankung des Gehirns oder des Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde, 5. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters, 6. Vorgeschichte von bakterieller Meningitis oder viraler Enzephalitis, 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 mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie,

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation, 9. Diagnose des neonatalen Atemnotsyndroms, welches eine Surfactant-Ersatztherapie oder eine invasive Beatmung erfordert, 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. 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, 12. Andere nicht näher bezeichnete Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht möglich machen. Eine Behandlung musste aus folgenden Gründen abgebrochen werden: • Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten zogen die Einwilligung zurück, • Der Patient erfuhr ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machte, • Nach Einschätzung des Prüfarztes war es aus medizinischen Gründen notwendig, • Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig. Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe: • Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten zogen die Einwilligung zurück, • Die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten konnten oder wollten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls halten.
4	Intervention	Jeder Patient erhält Nusinersen 12 mg als intrathekale Gabe mittels Lumbalpunktion. Eine altersadjustierte Dosis von Nusinersen wurde basierend auf dem Liquor-Volumen [cerebrospinal fluid (CSF)] in der Protokollversion 1-5 vor Zulassung von Nusinersen angewendet. Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert.

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		Die bestmögliche Einstichstelle für die Nadel war der L3/L4-Raum. Es konnte ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden. Nach der Gabe am 1. Tag sollten die Patienten mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff zur Überwachung am Studienzentrum bleiben. Nach den Gaben an Tag 15 und an den folgenden Tagen nach Verabreichung sollten die Patienten für mindestens sechs Stunden am Studienzentrum verbleiben. Eine Übernachtung war nach Einschätzung des Prüfarztes optional. Zusätzliche Sicherheitsüberwachungen fanden via Telefon statt.
5	Ziele	Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt, um somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Abschwächung von SMA-Symptomen zu untersuchen.
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	Primärer Endpunkt: - Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage oder Tracheotomie) Sekundäre Endpunkte (diese wurden bei einem Alter von ca. 13 und 24 Monaten erfasst): - Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA gemäß folgender Definition entwickelten: - Altersadjustiertes Gewicht < 5. Perzentil oder Abnahme um ≥ 2 Hauptperzentilen der Gewichts-Größen-Kurve (3., 5., 10., 25. oder 50. Perzentil) oder Nahrungszufuhr anhand einer perkutanen Magensonde, - Unfähigkeit, freies Sitzen zu erlernen, - Unfähigkeit, Stehen mit Unterstützung zu erlernen, - Unfähigkeit zu krabbeln, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten mit Unterstützung zu gehen, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu stehen, - Unfähigkeit im Alter von 24 Monaten frei zu gehen, - Überlebensrate, - Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2), - Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO, - Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND, - Änderung im Vergleich zu Baseline im HFMSE - Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe,

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang). Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: - UE und SUE - Klinische Laborparameter, - EKG, - Vitalzeichen - Neurologische Untersuchungen Pharmakokinetische Endpunkte: - Nusinersenspiegel im Liquor, - Nusinersenspiegel im Plasma. Zusätzliche Endpunkte: - Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP, - Veränderung im Vergleich zu Baseline im 6-Minuten Gehtest [6-minute Walk Test (6MWT)] - Veränderung im Vergleich zu Baseline PDMS-2 - Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung, - Anteil der Patienten, die eine thorakoabdominale Asynchronie entwickeln, gemessen mittels Atmungs-Plethysmography - Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie), - Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tage oder Tracheotomie), - Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Konzentration des SMN-Proteins im Liquor. - Veränderung zu Baseline von kognitiven Bewertungen - Veränderung zu Baseline und Aufrechterhaltung der Körperzusammensetzung und Knochendichte (gemessen durch Röntgenabsorptionsmessung) - Anteil von Patienten, die Symptome einer Dysphagie entwickeln - Veränderung zu Baseline in Lebensqualitätsfragebögen
7	Fallzahlbestimmung (falls zutreffend Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	Es wurden keine formalen Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt.

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelte. Alle Patienten erhielten Nusinersen.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelte.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: • ITT Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben (gemäß Protokoll auch Full Analysis Set genannt), • Per-Protocol Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die die 4 Initialdosen erhalten hat, einen Baselinewert und einen Wert an Tag 183 besitzt und keine signifikanten Protokollabweichungen aufweist • Interim Efficacy Set (ES): Teilpopulation der ITT, die die Bewertungen an Tag 64 erhielten oder verstorbene Patienten oder Patienten, die die Behandlung abbrachen. Für die Interimsanalyse mussten die Patienten die Bewertungen der motorischen Meilensteine und CHOP INTEND an Tag 64 aufweisen, • Safety Set: Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem ITT Set. **Beatmung** • Tägliche Erfassung der Anzahl der Beatmungsstunden und der Art der Beatmung – invasiv/nicht-invasiv – durch die Eltern/Sorgeberechtigten **Überlebensrate** • Kaplan-Meier-Methode, • Basis der Analyse stellt die ITT dar. **Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage oder ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tag oder Tracheotomie)** • Alter bei Einsetzen der Beatmung, Alter bei Tod, Alter bei Tracheotomie, • Kaplan-Meier-Methode, • Medianes Alter bei Beatmung oder Tod mit zugehörigem 95 %-KI, • Basis der Analyse stellt die ITT dar.

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	

		Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage, in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses)
		• Alter bei Einsetzen der Beatmung, Alter bei Tod, Alter bei Tracheotomie,
		• Kaplan-Meier-Methode,
		• Medianes Alter bei Beatmung oder Tod mit zugehörigem 95 %-KI,
		• Basis der Analyse stellt die ITT dar.
		
		Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung für > 1 Tag (≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 1 Tag oder Tracheotomie)
		• Alter bei Einsetzen der Beatmung, Alter bei Tod, Alter bei Tracheotomie,
		• Kaplan-Meier-Methode,
		• Medianes Alter bei Beatmung oder Tod mit zugehörigem 95 %-KI,
		• Basis der Analyse stellt die ITT dar.
		
		Meilensteine gemäß HINE oder WHO
		• Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß HINE oder WHO erreichen
		  ○ Kaplan-Meier-Methode
		• Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß dem Alter (13 und 24 Monate) erreicht haben,
		• Medianes Alter bei Erreichen eines Meilensteins,
		• Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO mit 3, 4 und 5 Jahren erreichen,
		• Anteil der Patienten, die eine prädefinierten Schwellenwert (HINE: Verbesserung um ≥ 1, 2, 3, 4 und 5) des HINE- und WHO-Gesamtscores erreichen,
		• Veränderung einzelner Komponenten des HINE zu Baseline,
		• Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline,
		• HINE-Responder: Ein Responder war wie folgt definiert:
		  i. Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie „Strampeln“ oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND
		  ii. Der Patient zeigte in mehr Kategorien

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		(Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt. Patienten, die verstarben oder die Studie abbrachen bei oder vor dem Studienbesuch wurden als Non-Responder betrachtet und im Nenner einbezogen. • Basis der Analyse stellt die ITT dar. **CHOP INTEND** • Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline bis der maximale Score von 64 Punkten erreicht wird, • Veränderung einzelner Komponenten des CHOP INTEND pro Studienbesuch. • Basis der Analyse stellt das ES dar. • Umgang mit fehlenden Werten: Fehlende Daten wurden auf der Ebene der einzelnen CHOP INTEND-Items imputiert. Bei fehlendem Postbaseline-Wert wurde der Baseline-Wert fortgeschrieben. Lineare Interpolation fand Anwendung sofern vor und nach dem fehlenden Wert Werte vorlagen. Lag der fehlende Wert beim letzten Besuch vor, wurde der niedrigste Wert angenommen, der bei diesem Besuch bei allen Probanden mit derselben *SMN2*-Kopienanzahl vorlag. Patienten mit einem CHOP INTEND-Score > 64 (Test wurde nicht mehr durchgeführt) wurden nicht imputiert. **HFMSE** • Nur bei Kindern mit einem CHOP INTEND Score > 64 Punkte, • Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline, • Anteil der Patienten, die Schwellenwerte (Verbesserung um ≥ 40, 50, 60 Punkte; Verbesserung um ≥ 1, 2, 3 Punkte) des Gesamtscores erreichen. • Umgang mit fehlenden Werten: Wenn ≤ 6 Items fehlen, wird bei diesen Items 0 imputiert für die Summe alle 33 Items. Wenn > 6 Items fehlen, dann wird der Gesamtscore als fehlend betrachtet. Wenn der Baseline-Wert erhoben wurde, und > 6 Items fehlen, dann wir der Gesamtscore durch Interpolation der Punktzahl zwischen dem vorherigen und dem nachfolgenden Studienbesuch oder, wenn es keinen nachfolgenden

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	

		Studienbesuch gibt, durch Verwendung des Scores aus dem vorherigen Studienbesuch berechnet.
		
		Wachstumsparameter
		• Veränderung im Vergleich zu Baseline: Gewicht gemäß Alter, Gewicht gemäß Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang
		• Kinder bis zum Alter von 5 Jahren werden anhand der WHO-Wachstumsperzentilen analysiert
		• Anteil der Patienten:
		  • Versagen des Wachstums: Gewicht gemäß Alter unter 5. Perzentil (basierend auf WHO Wachstumskurven),
		  • Versagen bzgl. der Wachstumsgeschwindigkeit: Gewicht gemäß Alter ≥ 2 Hauptperzentilen über einen Zeitraum von 6 Monaten
		
		Klinisch manifeste SMA
		• Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA entwickelten
		• Bedingungen für eine klinisch manifeste SMA
		  • Bei einem Alter von 13 oder 24 Monaten, wenn das Gewicht unter das 5.Perzentil (basierend auf WHO Wachstumskurven) fällt, oder Abnahme von ≥ 2 Gewichtsperzentilen im Vergleich zu Baseline, oder bei Anwendung einer perkutanen Magensonde
		  • Patienten, die WHO Meilensteine nicht erreichen (bei einem Alter von 13 und 24 Monaten: Fähigkeit zu sitzen ohne Unterstützung, Stehen mit Hilfe, Krabbeln; bei einem Alter von 24 Monaten zusätzlich: Laufen mit Unterstützung, freies Stehen und selbstständige Gehen)
		  • Patienten, die die Therapie abbrechen oder vor einem Alter von 13 oder 24 Monaten sterben
		
		Pharmakokinetische Parameter
		• CSF Konzentrationen,
		• Plasmakonzentration,
		• Positive Antikörperreaktionen (anhaltend vs. kurzzeitig),
		• Basis der Analyse stellt das PK-Set dar.
		
		CMAP
		• Veränderung des CMAP am Ulnar Nerv im

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
		Vergleich zu Baseline, • Basis der Analyse stellt das ES dar. **6MWT** Es wird die Gehstrecke, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt wird, erfasst. • Veränderung zu Baseline • Anzahl der Patienten, die ≥ 30 Meter laufen Die prozentuale Fatigue wird wie folgt berechnet: % Fatigue = 100 * (zurückgelegte Strecke in der 1. Minute - zurückgelegte Strecke in der 6. Minute) / zurückgelegte Strecke in der 1. Minute • Veränderung zu Baseline • Anzahl der Patienten, die ≥ 30 Meter laufen **Analyse von SMA Geschwistern** Erfassung der Unterschiede im Alter zu Symptombeginn, Alter bei Tod, Alter bei Beatmungsbeginn, erreichte motorische Funktion **Erfassung Biomarker Konzentration** Veränderung zu Baseline der pNF-H Konzentration **Sicherheitsdaten** Die Analysen der Sicherheitsdaten beinhaltete UEs, Labordaten, EKGs, Vitalzeichen und neurologische Untersuchungen und wurden am ITT Set durchgeführt **UEs** • Inzidenz der UEs (UEs des höchsten Schweregrades jedes Patienten wurden hierbei gezählt), • Darstellung gemäß Schweregrad, • Darstellung der UEs, welche durch die Studienmedikation bedingt sind. **SUEs** • Inzidenz der SUEs vor der Behandlung und SUEs. **UEs, die zu Therapieabbruch führten** • Inzidenz der UEs, die zu Therapieabbruch führten. **Tod** • Inzidenz der UEs, die zum Tod führten. **Neurologische Untersuchungen (anhand Subskala 1 und 3 des HINE)** • Veränderung im Vergleich zu Baseline.
Resultate		

NURTURE		
Item[a]	**Charakteristikum**	
12	Patientenfluss (inklusive Flowchart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 30 Patienten gescreent. Fünf Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht (CMAP > 1mV: ein Patient, nicht zwei oder drei *SMN2*-Kopien: ein Patient, keine 5q Deletion/Mutation/Compound-Heterozygotie: ein Patient, CMAP > 1mV und keine SMA Symptome: zwei Patienten) 25 Patienten qualifizierten sich für die Studie und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Hiervon erhielten alle Patienten eine Bewertung an Tag 421, 22 Patienten eine -Bewertung an Tag 540, 16 Patienten eine -Bewertung an Tag 700 und 9 Patienten eine Bewertung an Tag 897. Kein Patient brach die Behandlung ab.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Behandlungsstart: 20. Mai 2015 Datenschnitt: 15. Mai 2018 Datum des Studienberichts: 02.01.2019
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Für die Auswertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Patientenzahlen ausgewertet: ITT: 25 Patienten Safety Set: 25 Patienten
a: TREND Statement CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CMAP = Compound Muscle Action Potential, CSF = Cerebrospinal fluid, EKG = Elektrokardiogramm, ES = Efficacy Set, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LP = Lumbalpunktion, PDMS-2 = Peabody Developmental Motor Scale 2, PK =Pharmakokinetik, PPS = Per-Protocol-Set, 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 TREND dar.

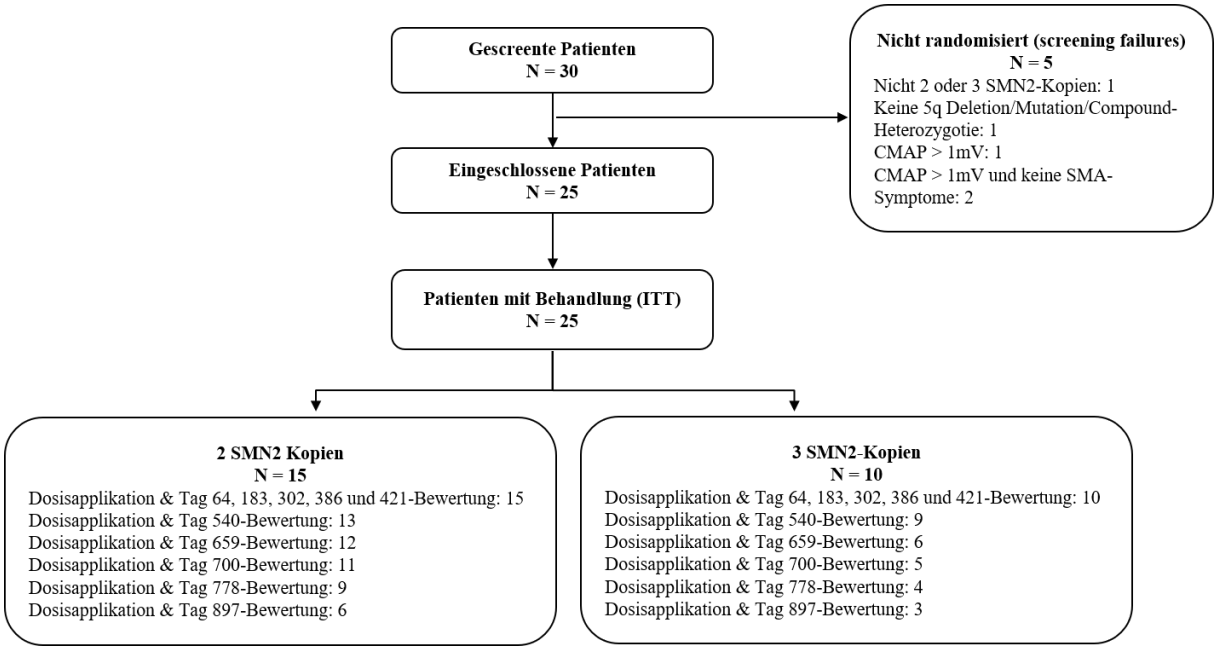


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie NURTURE

SMN = Survival of Motor Neuron, CMAP = Compound muscle action potential, SMA = Spinale Muskelatrophie, ITT = intention-to-treat

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR

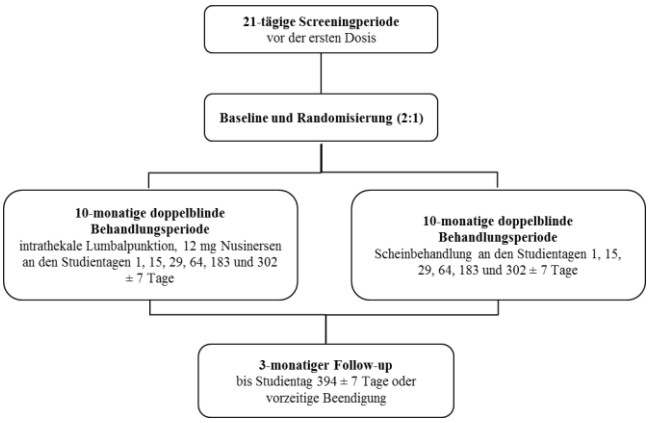
ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit infantiler SMA. Es wurde die Überlegenheit von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg gegenüber Scheinintervention untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Nusinersen in einer altersadjustierten Dosis (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis). 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

ENDEAR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

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

Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- bzw. 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die altersadjustierte Gabe von Nusinersen oder Scheinintervention erfolgte an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, gefolgt von 2 Erhaltungsdosen einmal alle vier Monate (Dosierung an den Studientagen 183 und 302). Das Follow-up begann nach der letzten Nusinersen-Gabe oder Scheinintervention an Tag 302 bis Tag 394 ± 7 Tage oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug ca. 14 Monate. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patienten an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen.



Die Randomisierung wurde anhand der Krankheitsdauer stratifiziert: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen (Alter bei Screening minus Alter bei Symptombeginn)

Die Durchführung einer Interimsanalyse wurde bei 80 Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 41 Patienten in der Scheininterventionsgruppe durchgeführt, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen).

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Studie wurde aufgrund vordefinierter Kriterien und erzieltem Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Eine abschließende Analyse wurde zum Datenschnitt 16. Dezember 2016 durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Baseline (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 4 Amendments zum Studienprotokoll. **Amendment 1** (25. April 2014): vor Behandlungsstart - Die Änderung betraf Aspekte bzgl. des Studiendesigns. **Amendment 2** (20. Juni 2014): vor Behandlungsstart - Zusätzliche Erklärung, dass alle Ereignisse des primären Endpunkts von einem verblindeten zentralen Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]) beurteilt werden mussten. - Zusätzliche Erklärung bzgl. der Zuständigkeiten und der Verblindung des Personals, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf. **Amendment 3** (26. September 2014) betrifft nur Studienzentren in Japan - Festlegung eines Follow-ups mit geplanten Studienbesuchen zur nachbeobachtung der Sicherheit bei Patienten, die die Behandlung abbrachen, ohne ihr Einverständnis zurückgezogen zu haben. - Einfügen von wesentlichen Erkenntnissen aus nichtklinischen Studien mit Nusinersen. - Zusätzliche Erklärung, dass eine Vollnarkose oder eine Sedierung während der LP nicht erlaubt sind. Lokale Anästhesie (z. B. Lidocain) während der LP war zulässig. - HINE und motorische Meilensteine wurden als Anhänge hinzugefügt. **Amendment 3** (22. April 2016; 24. Mai 2016 für die Türkei) und **Amendment 4** (06. Mai 2016) betrifft nur Studienzentren in Japan (im Folgenden entsprechend für die einzelnen Länder gekennzeichnet) - Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es nun die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen hatten. - Meetings für den Review der Daten durch das DSMB fanden vierteljährlich statt (nur Japan). - Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		- Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungsverzögerungen kam. - Die primären und sekundären Wirksamkeits-endpunkte wurden basierend auf neuen Informationen aus einer Phase II-Studie und der natürlichen Verlaufsstudie geändert. Dies erhöhte die Interpretierbarkeit bei frühzeitiger Beendigung der Studie. - Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „Responder motorischer Meilensteine“ hinzugefügt. - Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht. - Einfügen eines Updates klinischer Erkenntnisse basierend auf der neuesten Version der Prüfinformation. - Es wurde eine Definition für das Interim-Wirksamkeits-Set (Interim Efficacy Set [IES]) hinzugefügt. - Eine Beschreibung der Endpunkte und der Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde hinzugefügt. - Einzelheiten zu den Definitionen der Primär-, Sekundär- und Tertiärendpunkte wurden hinzugefügt. - Verweise auf analytische Methoden wurden hinzugefügt.
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. *SMN2*-Kopienzahl = 2, 4. Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen), 5. Jungen und Mädchen im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings, 6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes, 7. Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien,

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		8. Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (RSV)-Prophylaxe (Palivizumab), soweit verfügbar). Die Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin den Richtlinien, die im Konsensus-Statement für die BSC für SMA aufgeführt werden, 9. Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen, 10. Lebt für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmendem Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von > 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden, 11. 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. Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach < 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend < 96 % ohne Beatmung) während des Screenings, 2. Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt, 3. Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert, 4. Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde, 5. Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters, 6. Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden,

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		7. Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation, 8. Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten, 9. Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten, 10. Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Die Studie wurde durchgeführt von: Ionis Pharmaceuticals, Inc. 2855 Gazelle Court Carlsbad, Kalifornien, USA Untersuchungsleiter: Eugene Schneider, MD, Vice President, Klinische Entwicklung
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		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 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 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik (PK) gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung nach obenstehender Tabelle „Injektionsvolumen basierend auf CSF-Volumen“ berechnet. So erhielten jüngeren Patienten eine niedrigere Dosis und es wurden geringere Volumina proportional zum geschätzten CSF-Volumen des entsprechenden Alters injiziert. Das so applizierte Dosisvolumen entspricht demnach 5 ml, welches bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren oder bei Erwachsenen verabreicht wird. Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgt jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention ebenfalls in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfärzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: - Anteil der HINE-Responder (Subskala 2), - Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie). Sekundäre Endpunkte: - Anteil der CHOP INTEND-Responder, - Überlebensrate, - Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen, - Anteil der CMAP-Responder,

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“. Tertiäre Endpunkte: - Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang), - Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse, - Anzahl der Stunden mit Beatmung, - Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen. Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: - Unerwünschte Ereignisse, - Vitalzeichen und Gewicht, - Neurologische Untersuchungen (HINE), - Körperliche Untersuchungen, - Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse), - EKG - Gleichzeitig angewendete Arzneimittel. Pharmakokinetische Endpunkte: - Nusinersenspiegel im Liquor, - Nusinersenspiegel im Plasma. Immunogenitätsendpunkt: - Nusinersenantikörper im Plasma
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Baseline, mit Begründung	Vorgenommene Änderung mit Begründung **Änderung**: Im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf Daten der Interimsanalyse gab es die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Langzeitstudie oder im Falle der Türkei einer offenen Studie für Patienten, die alle Untersuchungen durchlaufen haben. **Rationale**: Schriftliche Erklärung dieses Sachverhalts festgehalten.

ENDEAR			
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**	
		Zusätzliche Erklärung bzgl. der Entblindung bestimmter Vertreter der Studie auf Seiten des Sponsors während der Durchführung der Interimsanalyse.	Für die Auswertung der Zwischenergebnisse ist eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal wird nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt sein.
		Anpassung des Besuchsplanes für Patienten, bei denen es aufgrund einer Erkrankung zu Behandlungs-verzögerungen kommt.	Die Genehmigung des neuen Besuchsplanes durch den Studienmonitor ist vorab erforderlich, um sicherzustellen, dass eine angemessene Zeit zwischen zwei angrenzenden Dosen verstreicht.
		Die motorische Funktion mittels HINE wird als zusätzlicher primärer Endpunkt berichtet statt wie ursprünglich geplant als sekundärer Endpunkt. Außerdem wurde die Auswertungsmethode von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert.	Die Veränderung wurde basierend auf Phase II-Daten vorgenommen, die darauf hindeuten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern kann und somit eine frühere Interimsanalyse ermöglicht.
		Die Auswertungsmethode des CHOP INTEND wurde von der Beobachtung der Veränderung im Vergleich zu Baseline in eine Responder-Analyse geändert.	Eine funktionelle Antwort liefert einen frühen Nachweis der Wirksamkeit und ermöglicht somit eine frühere Interimsanalyse.
		Die sekundären Endpunkte „Überlebensrate über 13 Monate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung über 13 Monate benötigen“ wurde in „Überlebensrate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen“ abgeändert.	Die Änderungen ermöglicht eine Interpretation der Ergebnisse im Falle einer Interimsanalyse (d. h. einige Patienten werden nicht eine 13-monatige Behandlung erhalten).

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Der tertiäre Endpunkt „Anteil der CMAP-Responder“ wurde zum sekundären Endpunkt benannt. — Anhand der Daten der natürlichen Verlaufsstudie wurde ersichtlich, dass eine objektive Beurteilung der Elektrophysiologie wichtig ist.
		Eine Begründung für die Stichprobengröße wurde basierend auf der statistischen Power des neu definierten Endpunktes „HINE-Responder“ hinzugefügt. — Durch die Änderung des primären Endpunktes wurde sichergestellt, dass die Fallzahl eine ausreichende statistische Power besitzt.
		Der Zeitplan für die Interims- und abschließende Analyse wurde verdeutlicht. — Die Änderung des primären Endpunktes zu einem funktionalen Endpunkt führte zu Änderungen im Zeitplan.
		Definition des IES (Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen) — Patienten, die in die Interimsanalyse eingehen, wurden klar definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf einer Verdoppelung der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Scheinintervention. Basierend auf Finkel et al. 2014 beträgt die mediane Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ab Randomisierung in der Gruppe mit Scheinintervention fünf bis sechs Monate [22] Bei einer 2:1-Randomisierung und drei Monaten Follow-up, würde mit 111 Patienten eine etwa 80 %ige Power vorliegen um eine Verdoppelung in der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung für die Nusinersen-Gruppe gegenüber der Gruppe mit Scheinintervention mit einem 5 %igen Signifikanzniveau erzielen zu können. Für den primären Endpunkt wird die Power auf etwa 60 % geschätzt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nusinersen-behandelten und Patienten unter Scheinintervention zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (N ~ 80 Patienten) zu zeigen. Dies trifft zu, wenn sich drei Responder in der Gruppe mit Scheinintervention (3/26 = 11,5 %) sowie 20 Responder in der Nusinersen-Gruppe (20/52 = 38,5 %) befinden und alpha = 0,035 ist. Bei der abschließenden Auswertung, mit alpha = 0,03, würden bei 111 Patienten etwa 78 % der Patienten eine Ansprechrate von 38,5 % in der Nusinersen-Gruppe gegenüber 11,5 % in der Gruppe mit Scheinintervention aufweisen.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Durchführung einer Interimsanalyse kann nach etwa 80 Patienten erfolgen, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn): ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. ITT Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 2. (I)ES: umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die hingegen verstarben, mussten mindestens 176 Tagen (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen. 3. PPS: Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten vier Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 183 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor. 4. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 5. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe Für kontinuierliche Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfasende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Baseline war definiert als die Messung während des Screenings, mit Ausnahme des CHOP INTEND, hierbei wurde der Mittelwert von zwei Bewertungen während des Screenings verwendet. Wenn es mehr als zwei Bewertungen während des Screenings gab, wurden die letzten zwei Bewertungen vor der 1. Dosis zur Ableitung des Baselinewertes des CHOP INTEND herangezogen. Für alle „Zeit bis zum Ereignis“ (Time-to-Event)-Endpunkte (z. B. Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung), wurde das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention als Referenzzeitpunkt verwendet. Falls das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention nicht vorlag, wurde das Datum der Randomisierung verwendet. Die statistische Software, SAS® Version 9.3 (oder höher) wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet. **HINE-Responder – motorische Meilensteine** Für die Interimsanalyse der motorischen Meilensteine wurde das IES verwendet. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der HINE-Responder wurde die Lan-DeMets linear alpha spending function angewendet. Dies erfolgte unter der Annahme, dass 70 % (78/111) der Patienten eine Bewertung erfahren haben. Bei der Interimsanalyse wurde von einem Signifikanzniveau von alpha = 0,035 ausgegangen. Bei der abschließenden Analyse von einem alpha = 0,03. Der Unterschied im Anteil der Responder zwischen Nusinersen und Patienten mit Scheinintervention wurde mit logistischer Regression mit der Anzahl der motorischen Meilensteine bei Baseline, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als Kovariaten berechnet. Wenn die Anzahl der Responder in jeder Gruppe weniger als fünf betrug, wurde stattdessen der exakte Fisher-Test verwendet. Sensitivitätsanalysen: • Ausschluss von Patienten, die keine Bewertung an Tag 183, 302 oder 394 erfuhren (ITT/IES), • Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht nur in mehr Kategorien des HINE eine positive Veränderung im Gegensatz zu einer Verschlechterung erfuhren, sondern nur diejenigen die eine positive Veränderungen des HINE aufwiesen (ITT/IES), • Anteil der HINE-Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um zwei Punkte ohne bewusstes Greifen, • Anteil der HINE-Responder ohne Patienten, die keine Bewertung zu Baseline aufwiesen, • Anteil der HINE-Responder im Safety Set/IES, • Anteil der HINE-Responder im PPS.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie) Die Auswertung erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT, bewertet durch das EAC). Sensitivitätsanalysen: • Analyse anhand der tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation, • Analyse anhand Cox-Regression (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (PPS/EAC), • Gewichteter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/Analyse der „falsch positiven“). „Falsch positive“ umfasst Patienten, die gemäß EAC permanent beatmet werden müssen, aber die Beatmung war unter 16 Stunden pro Tag zum Ende der Studie (insbesondere die letzten vier Wochen), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/ungeachtet der reversiblen Ereignisse), • Analyse anhand des Fleming-Harrington Test stratifiziert nach Krankheitsdauer bei Screening mit p = 0 und q = 0,5 (ITT/EAC). **CHOP INTEND-Responder** Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/IES) Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/ tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation), • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (PPS). • Ausschluss von Patienten mit fehlender Baseline-Bewertung **Zusätzliche Auswertung: Veränderung des CHOP INTEND** zu Baseline Die Auswertung erfolgte anhand: • Joint rank Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES),

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Trimmed mean Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES). **Zusätzliche Auswertung: Änderungsrate des Gesamtscores des CHOP INTEND** • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt), • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt; bei verstorbenen Patienten wurde ein Wert von Null angenommen), • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten ohne dauerhafte Beatmung wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt). **Überlebensrate** Die Auswertung der „Zeit bis zum Tod“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT) Sensitivitätsanalysen: • Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT), • Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (PPS). **Prozentualer Anteil der Patienten ohne dauerhafte Beatmung** Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT/EAC). Sensitivitätsanalysen: • Analyse anhand Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test stratifiziert nach Krankheitsdauer (PPS/EAC). **CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 1 mV**

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Auswertung erfolgte anhand einer logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Fibula Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) **Zusätzliche Analysen: CMAP-Responder** • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von ≥ 1 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe), • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 0,5 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe), • CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Ulnar Nerv von ≥ 0,5 mV: logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Ulnar Nervs, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe). **Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“** Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT/EAC: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]). Sensitivitätsanalysen: • Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]),

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]); Analyse der „falsch positiven“, • Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]; ungeachtet der akuten reversiblen Ereignisse). **Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse** Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Ereignissen gemäß Systemorganklasse (SOC) in den Kategorien respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Ereignissen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt. Die jährliche Rate wurde mittels Division ermittelt (Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365). Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich wurde eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression ermittelt. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden. **Anzahl der Stunden mit Beatmung** Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn für die ITT und PPS. Eine zusätzliche Kovarianzanalyse beinhaltet Patienten mit Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag. **Häufigkeit und Dauer der Hospitalisierungen** Die Auswertung erfolgte anhand des Auftretens von Hospitalisierungen in der ITT und PPS. Es wurde die Häufigkeit (Rate) des Auftretens berechnet. Eine kumulierte Rate wurde für jede Behandlungsgruppe mittels Division der Gesamtanzahl an Hospitalisierungen durch die Gesamtzahl der Patientenjahre ermittelt.

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die jährliche Rate wurde mittels Division der Anzahl der Ereignisse jedes Patienten durch die Anzahl der Studientage und multipliziert mit 365 ermittelt. Aufgrund der Möglichkeit einer Überschätzung der Daten wurde die jährliche Rate auch anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening und dem Alter bei Symptombeginn analysiert. Zusätzlich ist eine Off-Set-Variable mit logarithmischer Binomial-Regression. Waren die Daten nicht hinreichend verteilt, konnte auch eine Poisson-Regression angewendet werden. **Änderung der Wachstumsparameter** Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Baseline, Alter bei Baseline, Geschlecht und Ethnie für die ITT und PPS. Zwei zusätzliche Analysen betrafen Patienten, die Wachstumsparameter nicht erreichten (unzureichendes Wachstum). Die 1. Analyse betraf Patienten, die unter dem 5. Gewichtsperzentil lagen. Die 2. Analyse beinhaltete Patienten, deren Gewicht um mehr als zwei Hauptperzentilen abnahm. Der Anteil an Patienten mit unzureichendem Wachstum wurde anhand logistischer Regression mit den Variablen Behandlungsgruppe, Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und Wachstumsparameter bei Baseline berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: • Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), • Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 122 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (81 Patienten) und Scheinintervention (41 Patienten) randomisiert. b) Es erhielten 121 Patienten die geplante Behandlung. Ein Patient der Nusinersen-Gruppe erhielt keine Studienmedikation. c) Abschließende Analyse: Es wurde die ITT-Population von 121 Patienten berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die ITT-Population umfasst 121 Patienten. 89 (74 %) der Patienten beendeten die Studie (81 % der Nusinersen-Gruppe und 59 % der Scheininterventionsgruppe).

ENDEAR		
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war niedriger in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe (59 % vs. 63 % in der Scheininterventionsgruppe). 39 von 80 Patienten (49 %) in der Nusinersen-Gruppe und 13 von 41 Patienten (32 %) in der Scheininterventionsgruppe beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie. 13 von 80 Patienten (16 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 von 41 Patienten (39 %) in der Scheininterventionsgruppe verstarben. Für zwei Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und die Behandlung beendet. Für einen Patienten (2 %) der Scheininterventionsgruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen, nachdem alle geplanten Scheininterventionen durchführt worden waren.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der nachbeobachtung	Studie frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet Behandlungsstart: 21. August 2014 Behandlungsende: 21. November 2016 Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016 Finale Daten: 10. Februar 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie frühzeitig aufgrund von erzieltem Wirksamkeitsnachweis beendet, geplantes Studienende nach 14 Monaten

a: nach CONSORT 2010.

BSC = Best Supportive Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CMAP = Compound Muscle Action Potential, CSF = Cerebrospinal fluid, DSMB = Data Safety Monitoring Board, EAC = Endpoint Adjudication Committee, EKG = Elektrokardiogramm, ES = Efficacy Set, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, IES = Interim Efficacy Set, ITT = Intention-to-treat, IXRS = interaktives Voice/Web-Response-Systems, LP = Lumbalpunktion, PK = Pharmakokinetik, PPS = Per-Protocol-Set, RSV = Respiratory Syncytial Virus, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron, SOC = System Organ Class, SUE = Schwerwiegende unerwünscht Ereignisse, ZNS = Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

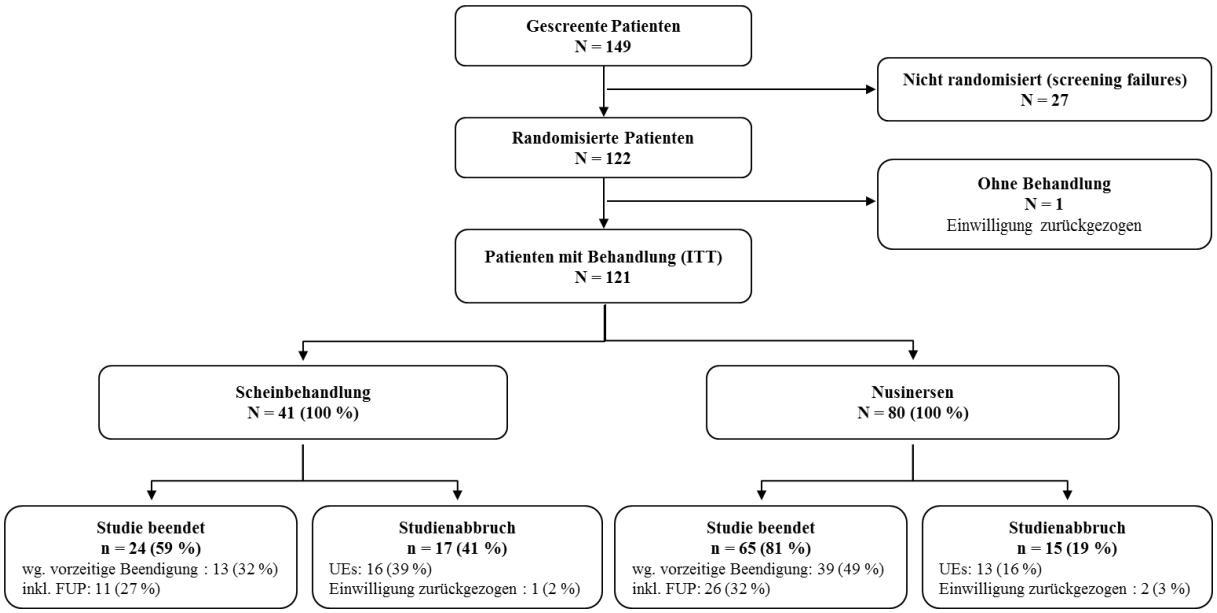


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie ENDEAR

FUP = Follow-up Phase, UE = unerwünschtes Ereignis

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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NURTURE

Studie: NURTURE (CS5)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Biogen Idec Research Limited: Clinical Study Report Interim 2: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy [7]	A
clinicaltrials.gov NCT02386553: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [44]	B
EU-CTR 2014-002098-12: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [46]	C
ICTRP NCT02386553: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [45]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche Parallelität der Gruppen zulassen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überlebensrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil von Patienten mit klinisch manifester SMA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: HINE-Responder (Subskala 2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des HINE im Vergleich zu Baseline (Subskala 2)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Endpunkt: Veränderung des 6MWT im Vergleich zu Baseline

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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: Anzahl motorischer Meilensteine gemäß WHO

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO erreichen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Alter zum Zeitpunkt des ersten Erreichens eines motorischen Meilenstein gemäß WHO Kriterien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung zu Baseline im ACEND

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünscht Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünscht Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *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.