Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza®)

Biogen GmbH

Modul 4 A.4

Langzeitwirkung von Nusinersen bei 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Fabellenverz	eichnis	4
Abbildungsv	erzeichnis	20
Abkürzungsv	verzeichnis	24
4 Modul	4 – allgemeine Informationen	26
4.1 Zusar	nmenfassung der Inhalte von Modul 4	27
	fantile SMA: ENDEAR-Studie	
4.1.2 In	fantile SMA: CS3A-Studie	69
4.1.3 SI	MA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie (ITT)	76
	MA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie	
T)	yp 2 SMA-Patienten)	107
4.1.5 SI	MA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie (Typ 3	
	MA-Patienten)	134
4.1.6 SI	MA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie	142
	MBRACE-Studie	
4.2 Metho	odik	153
4.2.1 Fr	agestellung	153
4.2.2 K	riterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	156
4.2.3 In	formationsbeschaffung	159
4.2.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	159
4.2.3.2		
4.2.3.3	Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	160
4.2.3.4		
4.2.3.5		
4.2.4 Bo	ewertung der Aussagekraft der Nachweise	163
	formationssynthese und -analyse	
4.2.5.1	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
	Studien	164
4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	165
4.2.5.3	Meta-Analysen	178
4.2.5.4	~	
4.2.5.5	6 T1	
	Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergeb	nisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	183
4.3.1 E	gebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
A	rzneimittel	
4.3.1.1	\mathcal{E}	
	Arzneimittel	
4.3.1	1	
4.3.1	ϵ	185
4.3.1	S C	
	Studienergebnisdatenbanken	185
4 3 1	1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	186

4.3.1.1	.5 Res	ultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
		neimittel	187
4.3.1.2	Charakt	eristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	
	mit dem	zu bewertenden Arzneimittel	188
4.3.1.2	2.1 Stud	diendesign und Studienpopulationen	188
		zerrungspotenzial auf Studienebene	
		sse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3	8.1 <er< td=""><td>ndpunkt xxx> – RCT</td><td> 190</td></er<>	ndpunkt xxx> – RCT	190
4.3.1.3	3.2 Sub	gruppenanalysen – RCT	194
4.3.1.4	Liste de	er eingeschlossenen Studien – RCT	197
		erlagen	
		e Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	
4.3.2.1		ebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
		gleiche	197
4.3.2.1		arakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	
		ebnisse aus indirekten Vergleichen	
		<endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
		Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
		te der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	
		andomisierte vergleichende Studien	
		ebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
		gleichende Studien	201
4.3.2.2		arakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
		ebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
		<endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	
		Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
	.2.2.3.2	Studien	204
4.3.2.2	4 List	te der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte	20 1
1.3.2.2		gleichende Studien	204
4323		Untersuchungen	
		ebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
		Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
		Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
		Studien aus der Suche in Studienregistern	
		Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	
		Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem	210
4.5	.2.3.1.3	zu bewertenden Arzneimittel	211
1323	2 Cha	arakteristika der weiteren Untersuchungen	
		Studiendesign und Studienpopulationen	
		Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
		ebnisse aus weiteren Untersuchungen	
		Überlebensrate – weitere Untersuchungen	230
4.3	.2.3.3.2	Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung – weitere	260
4.2	2222	Untersuchungen	
		Dauerhafte Beatmung – weitere Untersuchungen	
		HINE (Subskala 2) – weitere Untersuchungen	
		CHOP INTEND – weitere Untersuchungen	
4.3	.2.3.3.6	HFMSE – weitere Untersuchungen	302

4.3.2.3.3.7 Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien – weitere	
Untersuchungen	. 316
4.3.2.3.3.8 RULM – weitere Untersuchungen	. 338
4.3.2.3.3.9 6MWT – weitere Untersuchungen	. 346
4.3.2.3.3.10 ACEND – weitere Untersuchungen	. 350
4.3.2.3.3.11 Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen	. 382
4.3.2.3.3.12 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse – weitere	
Untersuchungen	. 391
4.3.2.3.3.13 UEs – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.3.14 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – weitere Untersuchungen	. 557
4.3.2.3.3.15 SUEs- weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	. 596
4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	. 597
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	. 598
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	. 598
4.4.1.1 Beurteilung der Aussagekraft der Studie SHINE	. 598
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
und Ausmaß	. 598
4.4.2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Infantile SMA über	r
Studie SHINE-ENDEAR	. 600
4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – SMA mit späterem	L
Krankheitsbeginn über Studie SHINE-CHERISH (ITT)	. 601
4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Typ 2 SMA über	
Studie SHINE-CHERISH	. 602
4.4.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Typ 3 SMA über	
Studie SHINE-CHERISH	. 603
4.4.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Patienten der	
Studie SHINE-CS3A, -CS12 und -EMBRACE	. 603
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	. 604
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	. 604
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	. 604
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	. 604
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	. 605
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	. 605
4.6 Referenzliste	
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	. 614
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	. 617
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	. 619
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	. 620
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	. 627
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	
Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs	

Tabellenverzeichnis

Sei	te
Tabelle 4-1: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen2	28
Tabelle 4-2: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und SMN2-	• •
Kopien	
Tabelle 4-3: Behandlungsgruppen der Studie SHINE	30
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- ENDEAR – Mortalität	35
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Morbidität: Tod oder Beatmung	37
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- ENDEAR – Morbidität: Motorische Funktionen	39
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- ENDEAR – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)	14
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- ENDEAR – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)	50
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Sicherheit (Therapieabbrüche)	50
Tabelle 4-10: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- ENDEAR – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	52
Tabelle 4-11: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase, ENDEAR) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-ENDEAR)	56
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CS3A – Mortalität	70
Tabelle 4-13: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CS3A – Morbidität: Tod oder Beatmung	70
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CS3A – Morbidität: Motorik	71
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Sicherheit: Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse 7	72
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Sicherheit: Therapieabbrüche	73
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Morbidität: motorischen Fähigkeiten	77
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität	33
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)	37

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)	90
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)	93
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) 10	02
Tabelle 4-23: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH)10	05
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH Typ 2 SMA – Morbidität: motorischen Fähigkeiten	08
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH Typ 2 SMA – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität11	12
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)	15
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) 11	18
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad) 12	21
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	29
Tabelle 4-30: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH Typ 2 SMA)	32
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 3 SMA – Morbidität: motorischen Fähigkeiten	35
Tabelle 4-32: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH Typ 3 SMA)	40
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Morbidität: Motorik	
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität	44
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Sicherheit: Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse 14	45
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- CS12 – Sicherheit: Therapieabbrüche 14	47
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE- EMBRACE – Sicherheit	51
Tabelle 4-38: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie SHINE	55

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	. 199
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	. 200
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	. 202
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	. 202
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	. 203
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	. 203
Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 205
Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 207
Tabelle 4-70: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 209
Tabelle 4-71: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 210
Tabelle 4-72: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 211
Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.	. 213
Tabelle 4-74: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	. 215
Tabelle 4-75: Behandlungsgruppen der Studie SHINE	. 216
Tabelle 4-76: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-ENDEAR	. 217
Tabelle 4-77: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-ENDEAR	. 219
Tabelle 4-78: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-ENDEAR- Studie	. 220
Tabelle 4-79: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-ENDEAR-Studie	. 220
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CS3A	. 222
Tabelle 4-81: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CS3A	. 224
Tabelle 4-82: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CS3A-Studie	. 224
Tabelle 4-83: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CS3A-Studie	. 225
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (ITT)	. 226
Tabelle 4-85: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH	

Tabelle 4-86: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH- Studie	228
Tabelle 4-87: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH-Studie	229
Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	230
Tabelle 4-89: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	232
Tabelle 4-90: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)-Studie	233
Tabelle 4-91: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)-Studie	233
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	234
Tabelle 4-93: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	236
Tabelle 4-94: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)-Studie	236
Tabelle 4-95: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)-Studie	237
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CS12	238
Tabelle 4-97: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CS12	240
Tabelle 4-98: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CS12-Studie	240
Tabelle 4-99: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CS12-Studie	241
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-EMBRACE	242
Tabelle 4-101: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-EMBRACE	244
Tabelle 4-102: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-EMBRACE- Studie	244
Tabelle 4-103: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-EMBRACE-Studie	
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	249
Tabelle 4-105: Operationalisierung des Endpunktes "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-106: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen	251
Tabelle 4-107: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen	

Tabelle 4-108: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen	54
Tabelle 4-109: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen	54
Tabelle 4-110: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen	56
Tabelle 4-111: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen	56
Tabelle 4-112: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen	58
Tabelle 4-113: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen	58
Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunktes "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen	60
Tabelle 4-115: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen	62
Tabelle 4-116: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen	64
Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunktes "Dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen	66
Tabelle 4-118: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen	68
Tabelle 4-119: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen	69
Tabelle 4-120: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen	71
Tabelle 4-121: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen	71
Tabelle 4-122: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen	72
Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunktes "HINE (Subskala 2)" – weitere Untersuchungen	73
Tabelle 4-124: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "HINE-Responder (Subskala 2)" – weitere Untersuchungen	76
Tabelle 4-125: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur HINE-Responder" – weitere Untersuchungen	78
Tabelle 4-126: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-127: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) mit Item bewusstes Greifen im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen 28	

Tabelle 4-128: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "HINE-Responder (Subskala 2)" – weitere Untersuchungen	285
Tabelle 4-129: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 287
Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunktes "CHOP INTEND" – weitere Untersuchungen	. 289
Tabelle 4-131: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "CHOP INTEND- Responder" – weitere Untersuchungen	. 291
Tabelle 4-132: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis CHOP INTEND-Responder" – weitere Untersuchungen	. 293
Tabelle 4-133: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 294
Tabelle 4-134: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "CHOP INTEND-Responder" – weitere Untersuchungen	. 298
Tabelle 4-135: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 300
Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunktes "HFMSE" – weitere Untersuchungen.	302
Tabelle 4-137: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "HFMSE-Responder" – weitere Untersuchungen	. 304
Tabelle 4-138: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zum HFMSE-Responder" – weitere Untersuchungen	. 306
Tabelle 4-139: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 307
Tabelle 4-140: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "HFMSE-Responder" – weitere Untersuchungen	. 311
Tabelle 4-141: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 313
Tabelle 4-142: Operationalisierung des Endpunktes "Motorische Meilensteine gemäß WHO Kriterien" – weitere Untersuchungen	. 316
Tabelle 4-143: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO" – weitere Untersuchungen	. 319
Tabelle 4-144: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum neuen WHO- Meilenstein" – weitere Untersuchungen	. 321
Tabelle 4-145: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" – weitere Untersuchungen	. 322
Tabelle 4-146: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-147: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-148: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die frei stehen können" – weitere Untersuchungen	

Tabelle 4-149: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis freies Stehen erreicht wird" – weitere Untersuchungen	. 330
Tabelle 4-150: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können" – weitere Untersuchungen	. 331
Tabelle 4-151: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird" – weitere Untersuchungen	. 333
Tabelle 4-152: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die frei gehen können" – weitere Untersuchungen	. 334
Tabelle 4-153: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis freies Gehen erreicht wird" – weitere Untersuchungen	. 336
Tabelle 4-154: Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 338
Tabelle 4-155: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen	. 340
Tabelle 4-156: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "RULM-Scores in der SHINE-Studie (ohne Indexstudie)" – weitere Untersuchungen	. 344
Tabelle 4-157: Operationalisierung des Endpunktes "6MWT" – weitere Untersuchungen .	. 346
Tabelle 4-158: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung der Distanz des 6MWT" – weitere Untersuchungen	. 347
Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung zu Baseline ACEND" – weitere Untersuchungen	. 350
Tabelle 4-160: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden" – weitere Untersuchungen	. 352
Tabelle 4-161: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 2 – Sitzen/Spielen" – weitere Untersuchungen	. 355
Tabelle 4-162: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 3 – Bewegung" – weitere Untersuchungen	. 357
Tabelle 4-163: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 4 – Fortbewegung" – weitere Untersuchungen	. 359
Tabelle 4-164: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 5 – Zeit" – weitere Untersuchungen	. 361
Tabelle 4-165: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 6 – Gefühle" – weitere Untersuchungen	. 363
Tabelle 4-166: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 7 – Finanzielles" – weitere Untersuchungen	. 365
Tabelle 4-167: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden" – weitere Untersuchungen	. 368
Tabelle 4-168: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 2 – Sitzen/Spielen" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-169: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 3 – Bewegung" – weitere Untersuchungen	

Tabelle 4-170: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 4 – Fortbewegung" – weitere Untersuchungen	. 374
Tabelle 4-171: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 5 – Zeit" – weitere Untersuchungen	. 376
Tabelle 4-172: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 6 – Gefühle" – weitere Untersuchungen	. 378
Tabelle 4-173: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 7 – Finanzielles" – weitere Untersuchungen	. 380
Tabelle 4-174: Operationalisierung des Endpunktes "Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 382
Tabelle 4-175: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 383
Tabelle 4-176: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen	. 384
Tabelle 4-177: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 385
Tabelle 4-178: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 386
Tabelle 4-179: SHINE- CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen	. 387
Tabelle 4-180: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 388
Tabelle 4-181: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen	. 389
Tabelle 4-182: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen	. 390
Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunktes "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse" – weitere Untersuchungen	. 391
Tabelle 4-184: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen	. 392
Tabelle 4-185: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-186: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-187: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-188: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-189: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen	
1 0	

Tabelle 4-190: SHINE- CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen	402
Tabelle 4-191: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen	403
Tabelle 4-192: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen	406
Tabelle 4-193: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen	407
Tabelle 4-194: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen	408
Tabelle 4-195: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen	409
Tabelle 4-196: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen	410
Tabelle 4-197: Operationalisierung des Endpunktes "UEs" – weitere Untersuchungen	412
Tabelle 4-198: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen	414
Tabelle 4-199: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen	415
Tabelle 4-200: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	416
Tabelle 4-201: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	417
Tabelle 4-202: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	419
Tabelle 4-203: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	420
Tabelle 4-204: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	423
Tabelle 4-205: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	424
Tabelle 4-206: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	427
Tabelle 4-207: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	428
Tabelle 4-208: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere	
-	

Tabelle 4-209: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	431
Tabelle 4-210: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	432
Tabelle 4-211: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	434
Tabelle 4-212: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	435
Tabelle 4-213: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	437
Tabelle 4-214: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	438
Tabelle 4-215: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	439
Tabelle 4-216: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	440
Tabelle 4-217: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	442
Tabelle 4-218: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	443
Tabelle 4-219: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-220: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	445
Tabelle 4-221: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-222: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	466
Tabelle 4-223: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	

Tabelle 4-224: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	470
Tabelle 4-225: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-226: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	474
Tabelle 4-227: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	476
Tabelle 4-228: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	486
Tabelle 4-229: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	492
Tabelle 4-230: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	499
Tabelle 4-231: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen	506
Tabelle 4-232: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen	506
Tabelle 4-233: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	508
Tabelle 4-234: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	509
Tabelle 4-235: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	510
Tabelle 4-236: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-237: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	513
Tabelle 4-238: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	516

Tabelle 4-239: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	517
Tabelle 4-240: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	518
Tabelle 4-241: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	519
Tabelle 4-242: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	520
Tabelle 4-243: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	520
Tabelle 4-244: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	522
Tabelle 4-245: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	523
Tabelle 4-246: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten	524
Tabelle 4-247: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	525
Tabelle 4-248: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	526
Tabelle 4-249: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	527
Tabelle 4-250: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen	529
Tabelle 4-251: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	530
Tabelle 4-252: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-253: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen	

Tabelle 4-254: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	538
Tabelle 4-255: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	540
Tabelle 4-256: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	541
Tabelle 4-257: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	543
Tabelle 4-258: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	544
Tabelle 4-259: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	548
Tabelle 4-260: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-261: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	552
Tabelle 4-262: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen	553
Tabelle 4-263: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen	553
Tabelle 4-264: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	555
Tabelle 4-265: Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs" – weitere Untersuchungen	557
Tabelle 4-266: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen	558
Tabelle 4-267: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen	559
Tabelle 4-268: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt" – weitere Untersuchungen	561
Tabelle 4-269: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen	563
Tabelle 4-270: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen	563
-	

Tabelle 4-271: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen	. 564
Tabelle 4-272: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen	. 565
Tabelle 4-273: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt" – weitere Untersuchungen	. 566
Tabelle 4-274: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen	. 568
Tabelle 4-275: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen	. 569
Tabelle 4-276: Operationalisierung des Endpunktes "SUE" – weitere Untersuchungen	570
Tabelle 4-277: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen	. 572
Tabelle 4-278: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen	. 573
Tabelle 4-279: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 574
Tabelle 4-280: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 575
Tabelle 4-281: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen	. 577
Tabelle 4-282: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	. 577
Tabelle 4-283: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 579
Tabelle 4-284: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen	
Tabelle 4-285: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen	. 586
Tabelle 4-286: SHINE-CHERISH (ITT) — Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" — weitere Untersuchungen	. 588
Tabelle 4-287: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	. 588
Tabelle 4-288: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 590

Tabelle 4-289: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 590
Tabelle 4-290: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen	. 592
Tabelle 4-291: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen	. 593
Tabelle 4-292: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen	. 594
Tabelle 4-293: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen	. 595
Tabelle 4-294: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen	. 595
Tabelle 4-295: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 597
Tabelle 4-296: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	. 604
Tabelle 4-297 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHINE	. 627
Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHINE	. 643

Abbildungsverzeichnis

Se	eite
Abbildung 4-1: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	94
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	:08
Abbildung 4-3: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"	53
Abbildung 4-4: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"	255
Abbildung 4-5: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"	257
Abbildung 4-6: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"	59
Abbildung 4-7: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung"	263
Abbildung 4-8: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung"	64
Abbildung 4-9: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung"	:70
Abbildung 4-10: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung"	:72
Abbildung 4-11: SHINE-ENDEAR – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur HINE-2-Responder"	:79
Abbildung 4-12: SHINE-ENDEAR – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur CHOP INTEND-Responder"	94
Abbildung 4-13: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur HFMSE-Responder"	07
Abbildung 4-14: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein"	21
Abbildung 4-15: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird"	27
Abbildung 4-16: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis freies Stehen erreicht wird"	30
Abbildung 4-17: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird"	33
Abbildung 4-18: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis freies Gehen erreicht wird"	36
Abbildung 4-19: SHINE-CHERISH (ITT) – Graphische Darstellung "Veränderung zu Baseline im RULM"	43

Abbildung 4-20: SHINE-CS12 – Graphische Darstellung "Mittelwert des RULM"	345
Abbildung 4-21: SHINE-CS12 – Graphische Darstellung "Veränderung zu Baseline im 6MWT"	349
Abbildung 4-22: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"	384
Abbildung 4-23: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"	387
Abbildung 4-24: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"	390
Abbildung 4-25: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"	393
Abbildung 4-26: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"	403
Abbildung 4-27: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"	409
Abbildung 4-28: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"	416
Abbildung 4-29: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"	418
Abbildung 4-30: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	422
Abbildung 4-31: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad"	426
Abbildung 4-32: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"	430
Abbildung 4-33: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"	433
Abbildung 4-34: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	436
Abbildung 4-35: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	439
Abbildung 4-36: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	441
Abbildung 4-37: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	444

Abbildung 4-38: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"	507
Abbildung 4-39: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	511
Abbildung 4-40: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad"	515
Abbildung 4-41: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten oder schweren UE nach SOC"	519
Abbildung 4-42: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schweren UE nach SOC"	521
Abbildung 4-43: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum milden UE nach PT"	524
Abbildung 4-44: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten UE nach PT"	526
Abbildung 4-45: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten oder schweren UE nach PT"	528
Abbildung 4-46: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"	554
Abbildung 4-47: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Gefäßerkrankungen"	555
Abbildung 4-48: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt"	561
Abbildung 4-49: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt"	566
Abbildung 4-50: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"	573
Abbildung 4-51: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	576
Abbildung 4-52: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"	587
Abbildung 4-53: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"	589
Abbildung 4-54: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"	591
Abbildung 4-55: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"	
Abbildung 4-56: Patientenfluss der Studie ENDEAR und CS3A (Index + SHINE)	
Abbildung 4-57: Patientenfluss der Studie CHERISH und CS12 (Index + SHINE)	640

Abbildung 4-58: Patientenfluss der Studie EMBRACE (Index + SHINE)	641

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A.4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
CDF	Cumulative-Distribution-Function
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
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Efficacy-Set
EU-CTR	EU-Clinical Trial Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE(-2)	Hammersmith Infant Neurological Examination (Subskala 2)
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
LOCF	Last observation carried forward

Abkürzung	Bedeutung		
LP	Lumbalpunktion		
LS	least squares		
MD	Mittelwertdifferenz		
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities		
MGRSG	Multicentre Growth Reference Study Group		
MMDR	Modified Maintenance Dosing Regime		
MMRM	Mixed Effects Model with Repeated Measures		
MRT	Magnetresonanztomographie		
MW	Mittelwert		
N/A	Not Applicable		
NBB	Nicht berechenbar		
OR	Odds Ratio		
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory		
PK	Pharmakokinetik		
PPS	Per-Protocol-Set		
PT	Preferred Terms		
RCT	Randomized Controlled Trial		
RR	Relatives Risiko		
RSV	Respiratory Syncytial Virus		
RULM	Revised Upper Limb Module		
SD	Standard Deviation		
SE	Standard Error		
SGB	Sozialgesetzbuch		
SMA	Spinale Muskelatrophie		
SMN	Survival of Motor Neuron		
SOC	System Organ Class		
STE	Surrogate Threshold Effects		
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design		
UE	Unerwünschtes Ereignis		
ULM	Upper Limb Module		
VerfO	Verfahrensordnung		
WHO	World Health Organization		
ZNS	Zentrales Nervensystem		

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)
- 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 *SMN*2-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, SHINE)	Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, SHINE, Register, indirekter Vergleich)		
Typen	Typ 1 (ENDEAR, EMBRACE Meta-Analysen, SHINE)	Typ 2 (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen, SHINE)	Typ 3 (CHERISH, Register, indirekter Vergleich, SHINE)	Typ 4 (Register)
BSC = Best Supportive Care, ICD = International Classification of Diseases, SMA = Spinale Muskelatrophie				

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

	Gesamtpopulation 5q-assoziierte SMA		
	Präsymptomatische SMA (Nusinersen NURTURE vs. BSC ENDEAR)		
Analog ICD-10	Infantil (ENDEAR EMBRACE)	Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, Register, indirekter Vergleich)	
SMN2-Kopien ¹	≤ 2 Kopien (ENDEAR, EMBRACI Meta-Analysen)	E ≥ 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 <i>SMN2</i> -Kopien ist nicht möglich.			

Der vorliegende Dossierteil Modul 4 A.4 belegt und beschreibt das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen bei der langfristigen Behandlung der 5q-assoziierten SMA.

Folgende Fragestellung wurde untersucht: Wie groß ist unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen in der Therapie der 5q-assoziierten SMA im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC)? In Modul 4 A.4 wird zusätzlich, im Rahmen der Langzeitauswirkung einer Therapie mit Nusinersen, untersucht, welchen Effekt eine frühzeitige Therapie mit Nusinersen im Vergleich zu einer später durchgeführten Therapie mit Nusinersen hat.

Datenquellen für Modul 4 A.4

Die in dieser Nutzenbewertung vorgelegte und noch laufende SHINE-Studie ist eine offene, Phase-III-Extensionsstudie Untersuchung zur sicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit SMA, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. Es werden mit diesem Dossier (in Modul 4 A.4) Interimsdaten des Datenschnitts zum 27. August 2019 dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Nusinersen und sind in Tabelle 4-39 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

Methodik der SHINE (CS11)-Studie

Die SHINE-Studie ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen (12 mg; intrathekal) bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben.

Die SHINE-Studie besteht aus einer Screening-Phase und einer anschließenden Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen) sowie einer Follow-up-Phase. Die Laufzeit der Studie ist auf 5 Jahre angelegt von Tag 1 des modifizierten Erhaltungsdosis-Regime (Modified Maintenance Dosing regime, MMDR) bis zu Tag 1800. Die Studie wird in 14 Ländern an 36 Studienzentren durchgeführt. Anhand der Indexstudie sowie der vorherigen Behandlung wurden die Patienten in eine von fünf Gruppen (Tabelle 4-3) eingeschlossen: 1A und 1B (aus ENDEAR), 2A und 2B (aus CHERISH), 3 (aus CS12), 4 (aus CS3A) und 5 (aus EMBRACE). Patienten, die nach Abschluss der ENDEAR oder CHERISH in die SHINE-Studie aufgenommen wurden, nahmen an einer verblindeten Aufdosierungsphase teil. Anschließend erfolgte die Open-Label-MMDR-Phase. Patienten, die bereits an der SHINE-Studie teilnahmen und die verblindete Aufdosierungsphase abgeschlossen hatten, setzten ihre verblindete Dosis/Scheinintervention bis zur letzten geplanten Dosis in dieser Aufdosierungsphase fort und gingen anschließend beim nächsten Studienbesuch in das offene modifizierte Erhaltungsdosis-Regime über. Das geplante Studienende ist 2023.

Tabelle 4-3: Behandlungsgruppen der Studie SHINE

Behandlungsgruppe	Patienten- anzahl	Dosierung	
Gruppe 1A: erhielten Scheinintervention in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	24	12 mg Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64 und anschließend Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema	
Gruppe 1B: erhielten Nusinersen in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	63		
Gruppe 2A: erhielten Scheinintervention in CHERISH, Nusinersen in SHINE	42	12 mg Nusinersen an Tag 1, 29, 85 und anschließend Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema	
Gruppe 2B: erhielten Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in SHINE	83	12 mg Nusinersen an Tag 1 und 85 und 1 Scheinintervention an Tag 29, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema	
Nusinersen in SHINE Nusinersen in SHINE 45 Nusinersen-		12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema	
Gruppe 4: erhielten Nusinersen in CS3A, Nusinersen in SHINE		12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema	

Behandlungsgruppe	Patienten- anzahl	Dosierung
Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE	20	12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Total	292	
MMDR: Modified Maintenance Dosing regime		

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den letzten verfügbaren und geplanten Datenschnitt vom 27. August 2019 und Daten zu 292 Patienten.

Die Daten der einzelnen Studien ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 und EMBRACE werden innerhalb dieser Nutzenbewertung, wie vom G-BA innerhalb des Beratungsgesprächs am 26.03.2020 empfohlen, getrennt berichtet. Die Studien enthalten Patienten mit infantiler SMA (ENDEAR und CS3A), später einsetzender SMA (CHERISH und CS12) und ein heterogenes Patientenkollektiv in der EMBRACE-Studie. Zudem sind 3 der 5 Studien Randomized Controlled Trials (RCTs) (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE) und 2 der 5 Studien beinhalteten zu keinem Zeitpunkt (auch nicht während der Indexstudienphase) einen Vergleichsarm (CS3A und CS12). Auf eine gemeinsame Analyse wird verzichtet, da die in die SHINE-Studie eingeschlossene Patientenpopulation ein heterogenes Patientenkollektiv beinhaltet keine gemeinsame Analyse zulässt und diese auch durch Fachexperten nicht als sinnvolle erachtet wird.

Die SHINE-Studie beinhaltet insgesamt Daten zu 292 Patienten. Sofern erhoben, wurden für jeden Patienten die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst.

Mortalität

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

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt insgesamt über drei Endpunktkategorien:

- A. Tod oder Beatmung
- B. Beatmung
- C. Motorik: Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Subskala 2 (HINE-2), Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND), Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), motorische Meilensteine gemäß World Health Organization (WHO), Revised Upper Limb Module (RULM)/ Upper Limb Module (ULM) und 6 minute walk test (6MWT)

Lebensqualität

Die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten wird anhand der Veränderung des Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND) im Vergleich zu Baseline evaluiert. Der in der Indexstudie CHERISH erhobene Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) wurde im Rahmen der SHINE-Studie nicht mehr erhoben.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte

- A. Hospitalisierungen
- B. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse
- C. Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- D. Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- E. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Sensitivitätsanalysen

Es waren a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

A priori war die Subgruppenanalyse nach Krankheitsdauer, Alter bei Symptombeginn und Alter bei der 1. Dosis (jeweils ≤ Median und > Median) präspezifiziert.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

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 Verfahrensordnung des G-BA entspricht die offene Studie SHINE der Evidenzstufe Ic. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als hoch eingestuft, da es sich um eine einarmige offene Studie handelt.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie wurde anhand der Kriterien des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-E umfassend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von Nusinersen bei SMA-Patienten des Nusinersen-Studienprogramms erfolgt in Tabelle 4-4 bis Tabelle 4-37.

Nusinersen (Spinraza®)

4.1.1 Infantile SMA: ENDEAR-Studie

Insgesamt 89 Patienten der ENDEAR-Studie gingen in die SHINE über. Detaillierte Angaben zu ENDEAR-Patienten aus der randomisierten Phase finden sich in Modul 4 A.1.

Neben der Darstellung der Langzeitsicherheit von Nusinersen werden Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Therapie zeigen, dies unterstreicht den Zusatznutzen von Nusinersen. Es werden die Ergebnisse einer frühen Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und einer späten Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Patienten der Studie ENDEAR in der Langzeitstudie SHINE erfolgt in Tabelle 4-4 bis Tabelle 4-10. Da die Patienten unterschiedlich lange in der SHINE-Studie behandelt werden, erfolgt die Berichterstattung in der Zusammenfassung immer nur für diejenigen Studientage, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen.

Patienten unter früher Nusinersen-Gabe wurden im Mittel 2,8 Jahre (1037,6 Tage, SD: 0,7 Jahre/260,89 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-77). Zuvor wurden sie im Mittel 265,0 Tage (SD: 123,21) innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR beobachtet [7]. Dies ergibt zusammen ca. 3,5 Jahre Beobachtungszeitraum unter durchgängiger Nusinersen-Gabe. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag innerhalb der SHINE-Studie 4,1 Jahre alt (1495,7 Tage, SD: 0,8 Jahre/302,59 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 11,6 Dosen Nusinersen (SD: 2,18) (Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79).

Patienten unter später Nusinersen-Gabe wurden ebenfalls im Mittel 2,8 Jahre (1026,1 Tage, SD: 0,9 Jahre/311,22 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-77). Zuvor wurden sie im Mittel 226,2 Tage (SD: 140,08) innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR beobachtet [7]. Dies ergibt zusammen ca. 3,4 Jahre Beobachtungszeitraum. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 4,1 Jahre alt (1522,7 Tage, SD: 1,1 Jahre/395,21 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 11,4 Dosen Nusinersen (SD: 2,64) (Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79).

Die <u>statistisch signifikanten</u> Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR werden im Folgenden beschrieben. Alle weiteren Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2 beschrieben und tabellarisch dargestellt.

Mortalität

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Mortalität

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität	Effectschatzer [70 /0-xx] p-weit		
Zeit bis zum Tod	NA [23,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,84 [0,739; 0,957] p = 0,0085	Es zeigte sich ein um 16 % geringeres Sterberisiko und demnach eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Überlebensrate	54 vs. 78 (% Überlebende) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,45 [1,066; 1,971] p = 0,0179	Es zeigte sich eine um 45 % signifikant höhere Überlebensrate bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko

Nusinersen (Spinraza®)
Seite 35 von 663

Die natürliche Lebenserwartung von Patienten mit infantiler SMA beträgt lediglich 2 Jahre [8-10]. Eine frühe Nusinersen-Gabe führte langfristig zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer (p = 0,0085) (Tabelle 4-4). Es wird demnach ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Auch bei der Betrachtung der Überlebensrate war bei einer frühen Nusinersen-Gabe das relative Risiko um 45 % gesenkt gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (Tabelle 4-4). Damit wird ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Die meisten Todesfälle (39 % unter BSC und 14 % unter Nusinersen, Modul 4 A.1) der ENDEAR-Studie traten innerhalb der ersten 6 Monate (Tag 182) der Indexstudie auf. Während der SHINE-Studie wurden sechs Todesfälle (8 %) verzeichnet.

Morbidität

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Morbidität: Tod oder Beatmung

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Tod oder Be	eatmung		
Zeit bis zum Tod oder zur <u>dauerhaften</u> Beatmung (Wochen) ²	22,60 [13,6; 31,3] vs. 75,00 [36,3; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,87 [0,795; 0,959] p = 0,0044	Früh mit Nusinersen behandelte Patienten zeigten ein signifikant geringeres Risiko dauerhaft beatmet werden zu müssen oder zu versterben. Die Ereignisse traten im Vergleich zu spät mit Nusinersen- behandelten Patienten 52 Wochen später auf.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 37 von 663

² Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie

BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trial

Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Gegenüber der späten Nusinersen-Gabe zeigte sich für früh mit Nusinersen behandelte Patienten ein signifikant verringertes Risiko für die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Tabelle 4-5). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe**.

Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug bei den später mit Nusinersen-behandelten Patienten 22,60 Wochen (95 %-KI [13,6; 31,3]). In der früh mit Nusinersen behandelten Gruppe lag die mediane Zeit bei 75,00 Wochen (95 %-KI [36,3; NA]). Bei früh behandelten Patienten zeigte sich demnach eine Verlängerung der Zeit um ein Jahr (52 Wochen) bis zum Auftreten des Todes oder einer dauerhaften Beatmung. Das Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen, unterschied sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Es war um 13 % geringer bei einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu später Nusinersen-Gabe (p = 0,0044). Aber auch bei später mit Nusinersenbehandelten Patienten wird der Tod oder die dauerhafte Beatmung im Median um 22,6 Wochen hinausgezögert. Dies unterstreicht den Effekt auch in dieser Behandlungssituation.

Motorische Fähigkeiten und Funktionen

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Morbidität: Motorische Funktionen

Stand: 01.12.2020

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik Anzahl der HINE- Responder (Subskala 2)	Zu Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] ² 5 vs. 22 (% Responder) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 4,56 [1,110; 18,692] p = 0,0353	Es zeigte sich eine 4,5-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung des HINE-Scores bei einer frühen Nusinersen-Gabe über 818 Tage zu erreichen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu HINE- Responder (Subskala 2)	141,40 [NA; NA] vs. 26,10 [25,1; 32,1] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,31 [1,137; 1,519] p = 0,0002	Die mediane Zeit bis zu einer HINE-Response betrug unter früher Nusinersen-Gabe lediglich 26 Wochen. Hingegen betrug sie unter später Nusinersen-Gabe 141 Wochen. Es zeigte sich bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikant höhere Chance ein HINE-Responder zu sein.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung des HINE- Scores (Subskala 2) ohne Item bewusstes Greifen zu Baseline	Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] ² 0,08 (1,676) vs. 7,41 (5,629) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Hedges' g ³ : 1,53 [0,730; 2,337]	Klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten, gemessen anhand des HINE-2, bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 39 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung des HINE- Scores (Subskala 2) mit Item bewusstes Greifen zu Baseline	Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] ² 0,75 (2,454) vs. 9,09 (6,316) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Hedges' g ³ : 1,53 [0,729; 2,335]	Klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten, gemessen anhand des HINE-2, bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der CHOP INTEND- Responder	Tag 1298 18 (44) vs. 41 (51) [n (%)] ² 5 vs. 47 (% Responder) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 9,62 [2,440; 37,900] p = 0,0012	Es zeigte sich eine 9-mal signifikant höhere Chance eine klinisch relevante Verbesserung im CHOP INTEND bei einer frühen Nusinersen-Gabe zu erreichen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu CHOP INTEND- Responder	NA [NA; NA] vs. 11,6 [9,3; 25,7] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,82 [1,477; 2,239] p < 0,0001	Es zeigte sich bei einer frühen Nusinersen-Gabe langfristig eine signifikant höhere Chance für einen CHOP INTEND-Responder.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Veränderung des CHOP INTEND-Scores zu Baseline	Tag 1298 18 (44) vs. 41 (51) [n (%)] ² -6,14 (7,436) vs. 18,17 (10,567) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Hedges' g ³ : 2,46 [1,743; 3,183]	Klinisch relevante Verbesserung der motorischen Funktion bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 40 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Nusinersen (Spinraza®)
Seite 41 von 663

² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.

³ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best-Supportive-Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, SD = Standardabweichung, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko

Anhand von Responder-Analysen wurde die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung im HINE (Subskala 2) überprüft. Eine Erhebung des HINE-2 findet nur bis zu einem Lebensalter von 2 Jahren statt. Das Responsekriterium beinhaltet (i) eine Verbesserung um mindestens zwei Punkte in der Kategorie Fähigkeit zu treten oder das Erreichen des Höchstwertes (Zehen berühren) oder eine Verbesserung um einen Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. (ii) Zudem weist der Patient in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung auf. Für die Kategorie Fähigkeit zu treten gilt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens zwei Punkte oder auf den Wert Null erfolgte, damit dies als Verschlechterung gilt. Der HINE-2 wird im Alter zwischen 2 und 24 Monaten erhoben. Die vorgelegten Daten zu Tag 818 stellen demnach den letztmöglichen Zeitpunkt der Erhebung nach erreichtem 2. Lebensjahr dar.

Für die Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2) liegt eine relevante Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit für die Patienten vor (Tabelle 4-6). Die Responder-Rate für HINE (Subskala 2) unterschied sich in beiden Gruppen signifikant voneinander (Tabelle 4-6). Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war die Responder-Rate 4,6-mal höher als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0353). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der frühen Nusinersen-Gabe** gegenüber der späten Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Die Patienten einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten zudem signifikant schneller die Responseschwelle (HR = 1,31, p = 0,0002, Tabelle 4-6). Die mediane Zeit für eine HINE-2-Response lag bei einer frühen Nusinersen-Gabe bei 26,10 Wochen (95 %-KI [25,1; 32,1]). Bei einer späten Nusinersen-Gabe betrug die mediane Zeit bis zur Response-Schwelle 141,40 Wochen (95 %-KI [NA; NA]). Damit liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber der späten Nusinersen-Gabe vor. Aber auch später mit Nusinersen behandelte Patienten zeigten eine starke Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2, nach Einschluss in die SHINE-Studie (Abbildung 4-11).

Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden durch die Daten zur Veränderung zu Baseline gestützt. Die Behandlungsgruppen zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten von Baseline zu Tag 818 (Tabelle 4-6). Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war die Veränderung zu Baseline klinisch relevant größer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2). Es liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe vor.

Beim CHOP INTEND handelt es sich um ein validiertes, etabliertes und krankheitsspezifisches Instrument, welches von Experten entwickelt wurde. Der CHOP INTEND wurde speziell für die Beurteilung der Entwicklung der Motorik von Säuglingen mit motorischer Schwäche, einschließlich Säuglingen mit SMA, entwickelt.

Der CHOP INTEND-Test beurteilt die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten einerseits durch Beobachtung (spontane Bewegungen), andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) [11]. In Responderanalysen wurden alle Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte eingeschlossen. Der HINE-2 und der CHOP INTEND sind als unabhängige patientenrelevante Bewertungsskalen der motorischen Funktion und Fähigkeit zu betrachten. Der CHOP INTEND erfasst anhand von 16 Items aktive Bewegungen und ausgelöste Reflexbewegungen, wohingegen der HINE-2 anhand von 8 Items die motorische Funktion hinsichtlich umfassender motorischer Meilensteine wie beispielsweise dem Sitzen beurteilt.

Anhand der Responderanalysen des CHOP INTEND konnte eine erhebliche Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten gezeigt werden. Es zeigten 46 % der früh mit Nusinersen behandelten Patienten eine Response, im Vergleich zu lediglich 5 % der später mit Nusinersen behandelten Gruppe (RR = 9.36; p = 0.0014, Tabelle 4-6). Auch hier kann ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen der frühen** Nusinersen-Gabe gegenüber der späten Nusinersen-Gabe abgeleitet werden.

In der ITT-Population zeigte sich eine signifikant um 1,8-mal höhere Chance für eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND (p < 0,0001, Tabelle 4-6). Für die früh behandelten Nusinersen-Patienten lag die mediane Zeit für die CHOP INTEND-Schwelle bei 12,10 Wochen (95 %-KI [9,6; 26,0]), während für die spät Nusinersen-behandelten Patienten die mediane Zeit nicht angegeben werden konnte (95 %-KI [NA; NA]). Es liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe vor.

Die Veränderung des CHOP INTEND von Baseline unterstützt die Ergebnisse der Responderanalyse (Tabelle 4-6). Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die motorische Funktion von Baseline zu Tag 1298 war klinisch relevant verbessert zugunsten der frühen Nusinersen-Gabe (Hedges' g Konfidenzintervall von über 1,7 liegt deutlich über der Irrelevanzschwelle von 0,2). Hier zeigt sich ebenfalls ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen der frühen Nusinersen-Gabe** im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe.

Aber auch später mit Nusinersen behandelte Patienten zeigten eine Verbesserung im CHOP INTEND nach Einschluss in die SHINE-Studie (Abbildung 4-12). Im natürlichen Verlauf zeigen Patienten mit infantiler SMA ausnahmslos eine Verschlechterung des CHOP-INTEND [12]. Die Stabilisierung der motorischen Funktion kann damit nur als Therapieerfolg gewertet werden und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Anzahl der beobachteten Patienten liegt aber ab Tag 350 unter 10 Patienten und eine abschließende Bewertung ist nicht möglich.

Sicherheit

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

Stand: 01.12.2020

SHINE-ENDEAR	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81)	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des
Dimension Endpunkt	SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹		Zusatznutzens/Schadens
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit: UEs nach SOC			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	37 vs. 58 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,59 [1,018; 2,471] p = 0,0415	Signifikant mehr Patienten unter einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an UEs der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	15 vs. 33 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,28 [1,023; 5,074] p = 0,0439	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5,10 [2,1; 7,9] vs. 9,10 [5,7; 15,6] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,92 [0,848; 0,997] p = 0,0431	Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es im Median ca. 4 Wochen länger bis zum Auftreten von UEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	54,60 [24,0; 115,6] vs. 226,10 [64,1; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,89 [0,795; 0,990] p = 0,0328	Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es ca. 172 Wochen länger bis zum Auftreten von UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 44 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs nach PT			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ohreninfektion	10 vs. 27 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,78 [1,027; 7,544] p = 0,0441	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Ohreninfektionen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Hypokaliämie	12 vs. 2 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,20 [0,041; 0,999] p = 0,0499	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Hypokaliämie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	20. vs. 41 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,09 [1,063; 4,1] p = 0,0325	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Nasopharyngitis.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	32 vs. 53 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,67 [1,022; 2,743] p = 0,0407	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	17 vs. 5 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,090; 0,932] p = 0,0376	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Rhinitis.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 45 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Skoliose	24 vs. 47 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,92 [1,070; 3,458] p = 0,0289	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Skoliose.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Akute respiratorische Insuffizienz	195,70 [33,6; NA] vs. NA [NA; NA] Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,85 [0,745; 0,980] p = 0,0242	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer akuten respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Gastrointestinalblutung	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,582; 0,986] p = 0,0389	Der Median wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Gastrointestinalblutung bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Hypokaliämie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,67 [0,478; 0,929] p = 0,0167	Der Median wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Hypokaliämie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 46 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	159,10 [15,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,88 [0,781; 0,994] p = 0,0400	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigt sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,72 [0,566; 0,927] p = 0,0104	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Rhinitis bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Nusinersen (Spinraza®) Seite 47 von 663

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

UEs nach Systemorganklasse (SOC)

Insgesamt traten bei längerer Exposition keine neuen UEs einer SOC auf. Die Ergebnisse der offenen Studie CS3A waren ähnlich (siehe Abschnitt 4.1.2).

Für die SOC der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems zeigten sich bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant mehr UEs (Tabelle 4-7). Diese stimmt mit den zugrunde liegenden Komorbiditäten bei Kindern mit infantiler SMA überein und ist demnach der Schwere der Erkrankung zuzuordnen [13].

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von UEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, sowie bei Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigten sich hingegen signifikante Vorteile einer frühen gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0431 bzw. p = 0.0328, Tabelle 4-7).

UEs nach Preferred Term (PT)

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten signifikant mehr Patienten unter Ohreninfektion, Nasopharyngitis, Pneumonie oder Skoliose als später mit Nusinersen behandelte Patienten (Tabelle 4-7). Die Time-to-event-(TTE)-Analysen zeigten kein signifikant höheres Risiko hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien oder Skoliosen (Anhang 4-G). Bezieht man demnach die Beobachtungszeit mit ein, zeigte sich kein nachteiliger Effekt. Zudem zeigten sich in der CHERISH-Studie signifikant weniger Pneumonien und nummerisch weniger Skoliose (siehe Abschnitt 4.1.3). Die später mit Nusinersen-behandelten Patienten zeigten keine Pneumonie unter den fünf häufigsten UEs, aber verschiedene andere respiratorisch-assoziierte UEs.

Früh mit Nusinersen-behandelte Patienten zeigten überdies eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer akuten respiratorischen Insuffizienz (Tabelle 4-7). Es gab bei einer frühen Nusinersen-Gabe außerdem signifikant weniger schwere Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und auch die Zeit bis zum Auftreten von schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums war signifikant verlängert. Auch bei milden Atemstörungen, moderaten Dyspnoen, schwerer Retention von Bronchialsekret und viralen Infektionen der oberen Atemwege waren signifikant positive Effekte von Nusinersen zu beobachten (Tabelle 4-8). Hinsichtlich des vermehrten Auftretens von Skoliosen unter früher Nusinersen-Gabe ist festzuhalten, dass die Kinder unter Nusinersen erstmalig ein Lebensalter weit über die natürliche Lebenserwartung von maximal 2 Jahren erreichen. Früher mit Nusinersen behandelte Patienten können sich besser bewegen – wie sich anhand der Verbesserung im HINE-2 und CHOP INTEND zeigte – die Muskulatur hat sich jedoch noch nicht gleich stark entwickelt, wodurch Skoliosen entstehen können. Dies kann vermutlich durch Physiotherapie ausgeglichen werden.

Des Weiteren litten signifikant weniger Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, unter Hypokaliämie (p = 0.0499) und Rhinitis (p = 0.0376). Außerdem bestand eine

signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz bzw. akuten respiratorischen Insuffizienz (0,0400 bzw. p=0,0242), Gastrointestinalblutung (p=0,0389), Hypokaliämie (p=0,0167) und Rhinitis (p=0,0104). Dies unterstreicht den Zusatznutzen in der Patientengruppe mit infantiler SMA.

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

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs gemäß Schwere	egrad		
Zeit bis zum schweren UE	11,70 [6,7; 15,9] vs. 23,40 [11,4; 36,0] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,92 [0,842; 0,995] p = 0,0383	Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es ca. 12 Wochen länger bis zum Auftreten eines schweren UEs.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schwere	egrad nach SOC		
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	67,90 [24,0; 176,6] vs. NA [156,9; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,88 [0,787; 0,988] p = 0,0307	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigt sich eine signifikant längere Zeit bis zum Eintreten milder UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 vs. 80 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,43 [1,069; 1,915] p = 0,0161	Signifikant mehr Patienten erleiden bei einer frühen Nusinersen-Gabe moderate UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 50 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53,30 [28,3; 137,6] vs. 25,40 [16,3; 35,9] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,11 [1,004; 1,218] p = 0,0422	Bei einer frühen Nusinersen-Gabe traten moderate UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ca. 28 Wochen früher auf.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78 vs. 60 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,78 [0,610; 0,985] p = 0,0370	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden schwere UEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13,90 [8,6; 18,1] vs. 36,00 [20,3; 121,1] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,88 [0,806; 0,967] p = 0,0070	Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es ca. 22 Wochen länger bis zum Auftreten von schweren UEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schwere Anzahl der Patienten mit milden		Signifikant weniger Patienten	
UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Atemstörung	17 vs. 5 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,090; 0,932] p = 0,0376	bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine milde Atemstörung.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 51 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	17 vs. 4 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,22 [0,059; 0,795] p = 0,0212	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine milde Rhinitis.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Diarrhoe	212,30 [74,0; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,82 [0,699; 0,960] p = 0,0135	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigt sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer milden Diarrhoe bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Atemstörung	NA [175,0; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,72 [0,561; 0,924] p = 0,0098	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer milden Atemstörung bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,68 [0,521; 0,898] p = 0,0062	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigt sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer milden Rhinitis bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 52 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	15 vs. 2 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,17 [0,036; 0,799] p = 0,0250	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Dyspnoe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	15 vs. 33 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,28 [1,023; 5,074] p = 0,0439	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Skoliose	2 vs. 19 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 7,59 [1,039; 55,493] p = 0,0458	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Skoliose.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	NA [195,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,64 [0,465; 0,888] p = 0,0074	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Dyspnoe bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	17 vs. 5 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,090; 0,932] p = 0,0376	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Dyspnoe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 53 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Atemwegsinfektion	2 vs. 19 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 7,59 [1,039; 55,493] p = 0,0458	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Atemwegsinfektion.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,78 [0,620; 0,984] p = 0,0362	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Retention von Bronchialsekret bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	NA [195,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,73 [0,568; 0,933] p = 0,0121	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Dyspnoe bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 54 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	159,10 [15,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,87 [0,772; 0,985] p = 0,0272	Das mediane Überleben wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren respiratorische Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 1 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,10 [0,012; 0,838] p = 0,0337	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwere Retention von Bronchialsekret	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	39 vs. 22 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,57 [0,326; 0,996] p = 0,0483	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwere respiratorische Insuffizienz	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	12 vs. 2 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,20 [0,041; 0,999] p = 0,0499	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwere virale Infektion der oberen Atemwege	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®) Seite 55 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Akute respiratorische Insuffizienz	NA [40,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,84 [0,721; 0,975] p = 0,0222	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schweren, akuten respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,61 [0,397; 0,940] p = 0,0249	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schweren Retention von Bronchialsekret bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	NA [18,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,85 [0,741; 0,973] p = 0,0183	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schweren respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 56 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,69 [0,496; 0,959] p = 0,0270	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schweren viralen Infektion der oberen Atemwege bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 57 von 663

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

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

UEs gemäß Schweregrad

Schwere UEs traten bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant um ca. 11 Wochen später auf. (p = 0,0383). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe**.

UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Dauer bis zum Auftreten milder UEs (p = 0,0307) (Tabelle 4-8).

Die mit der Grunderkrankung einhergehenden und erwartbaren UEs in Bezug auf moderate Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten bei einer frühen Nusinersen-Gabe ein signifikant erhöhtes bzw. früheres Aufkommen (Tabelle 4-8). Die TTE-Analysen zeigten kein signifikant höheres Risiko hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien oder Skoliosen (Anhang 4-G). Bezieht man demnach die Beobachtungszeit mit ein, zeigte sich kein nachteiliger Effekt. Im Gegensatz hierzu zeigten sich im Rahmen der SHINE-CHERISH signifikant weniger Patienten mit UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.1.3).

Für die SOC der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums war bei einer frühen Nusinersen-Gabe die Zeit bis zum Auftreten schwerer UEs signifikant um 22 Wochen verlängert (p = 0,0070), zudem zeigten signifikant weniger Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, ein UE dieser SOC (p = 0,0370). Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Dies zeigt, dass eine frühe Nusinersen-Therapie von Vorteil ist, aber auch bei später behandelten Patienten traten signifikant weniger Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf.

UEs gemäß Schweregrad nach PT

Wie bereits zuvor erwähnt traten bei einer frühen Nusinersen-Gabe vermehrt moderate Pneumonie (p = 0.0439), moderate Skoliose (p = 0.0458), oder moderate bzw. schwere Atemwegsinfektionen (p = 0.0458) auf (Tabelle 4-8). Es zeigte sich jedoch bei der Betrachtung der Ereignisse in Bezug auf die Anzahl und die Zeit bis zu milden Atemstörungen (p = 0.0376 bzw. p = 0.0098), der Zeit bis zu einer milden Diarrhoe (p = 0.0135), der Anzahl und Zeit bis zu moderaten oder schweren Dyspnoen (p = 0.0376 bzw. p = 0.0121), der Zeit bis zu einer moderaten oder schweren Retention von Bronchialsekret (p = 0.0362) sowie der Zeit bis zu einer moderaten oder schweren respiratorischen Insuffizienz (p = 0.0272) signifikant positive Effekte zugunsten einer frühen Nusinersen-Gabe (Tabelle 4-8).

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten signifikant weniger Patienten an schwerer respiratorischer Insuffizienz (p = 0.0483) und schweren viralen Infektionen der oberen Atemwege (p = 0.0499), zudem war die Zeit bis zum Auftreten bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant verlängert bei milder Rhinitis (p = 0.0062), moderater Dyspnoe (p = 0.0074), schwerer respiratorischer Insuffizienz bzw. akuter respiratorischer Insuffizienz

(p = 0.0183 bzw. p = 0.0222), schweren viralen Infektionen der oberen Atemwege (p = 0.0270) und schwerer Retention von Bronchialsekret (p = 0.0249) (Tabelle 4-8). Es wird jeweils ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Bei der Anzahl der Patienten mit milder Rhinitis (p = 0.0212), moderater Dyspnoe (p = 0.0250) und schwerer Retention von Bronchialsekret (p = 0.0337) zeigte sich durch eine frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe ein signifikanter Vorteil (Tabelle 4-8). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß zeigen einen **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe**.

Bei später behandelten Patienten traten signifikant weniger Skoliosen, Pneumonien und Atemwegsinfektionen auf. Zudem zeigte sich, dass Atemstörungen und Rhinitis anfänglich während der RCT-Phase stark zunahmen, im Verlauf der SHINE-Studie aber eine Stabilisierung eintritt und später mit Nusinersen-behandelte Patienten einen parallelen Verlauf zu früher mit Nusinersen-behandelten Patienten erfahren.

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR – Sicherheit (Therapieabbrüche)

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: Nebenwirkungen -	- Therapieabbrüche		
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen	46 vs. 22 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,48 [0,284; 0,810] p = 0,0060	Signifikant weniger Patienten brachen die Therapie bei einer frühen Nusinersen-Gabe aufgrund eines UEs ab.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt	NA [23,0; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,84 [0,737; 0,955] p = 0,0079	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines UEs bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 60 von 663

Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, erfuhren eine weitgehende Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs im Vergleich zu später behandelten Patienten. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines UEs bei Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe war um 52 % geringer als bei später mit Nusinersen behandelten Patienten. Insgesamt wurde bei 22 % der Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe und 46 % der Patienten mit einer späteren Nusinersen-Gabe ein Therapieabbruch aufgrund eines UEs beobachtet (p = 0.0060). Es wird demnach ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Der Großteil der Therapieabbrüche findet während der RCT-Phase statt (Abbildung 4-48).

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

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 2 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,20 [0,041; 0,999] p = 0,0499	Signifikant weniger Patienten erleiden bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine schwerwiegende Retention von Bronchialsekret.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	24 vs. 46 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,87 [1,039; 3,375] p = 0,0368	Signifikant mehr Patienten erleiden bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwerwiegende Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringerer
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Akute respiratorische Insuffizienz	195,70 [40,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,87 [0,754; 0,998] p = 0,0466	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden akuten respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza[®]) Seite 62 von 663

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,69 [0,495; 0,958] p = 0,0267	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Retention von Bronchialsekret bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Sauerstoffsättigung erniedrigt	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,73 [0,546; 0,971] p = 0,0307	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden erniedrigten Sauerstoffsättigung bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	159,10 [15,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,88 [0,781; 0,994] p = 0,0403	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden respiratorischen Insuffizienz bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 63 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,77 [0,593; 0,987] p = 0,0395	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden viralen Infektionen der oberen Atemwege bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Nusinersen (Spinraza®) Seite 64 von 663

SUEs nach PT

Pneumonien traten auch in der Kategorie schwerwiegend bei einer frühen Nusinersen-Gabe vermehrt auf (p = 0,0368, Tabelle 4-10). Es ergibt sich ein geringerer Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe. In keinem Fall führte bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine schwerwiegende Pneumonie jedoch zum Tod oder zu einem Therapieabbruch. Lediglich bei einem Patienten unter später Nusinersen-Gabe erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund einer Pneumonie. Weiterhin liegt, wie auch schon in der RCT-Phase, eine bedeutsame Vermeidung einer schwerwiegenden Retention von Bronchialsekret (p = 0,0499) unter Nusinersen bei langfristiger Anwendung (frühe Nusinersen-Gabe) vor. Zudem dauerte es länger bis zu einer schwerwiegenden Retention von Bronchialsekret (p = 0,0267), einer schwerwiegenden respiratorischen Insuffizienz bzw. akuten respiratorischen Insuffizienz (p = 0,0403 bzw. p = 0,0466), einer schwerwiegenden erniedrigten Sauerstoffsättigung (p = 0,0307) und einer schwerwiegenden viralen Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0395) (Tabelle 4-10). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe**.

Sensitivitätsanalysen

Es waren a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie SHINE-ENDEAR

Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit infantiler SMA wird durch die vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt – als wichtigster Vorteil ist hier die Vermeidung des Todes nach dem Alter von 2 Jahren zu nennen. Es zeigte sich für die ITT-Population ein langfristiger Vorteil einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe. Es liegen signifikante Ergebnisse aus der Dimension Mortalität, Morbidität und Sicherheit gegenüber einer späteren Behandlung vor. Es zeigt sich weiterhin, dass auch eine späte Gabe von Nusinersen mit einer starken Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2 und dem geringeren Auftreten von manchen UEs wie beispielsweise Pneumonien einhergeht.

Tabelle 4-11: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase, ENDEAR) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-ENDEAR)

ENDEAR (RCT-Phase)	SHINE-ENDEAR	
Vorteile einer Nusinersen-Gabe	Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe	
Mortalität	Mortalität	
• Verlängerte Zeit bis zum Tod,	Verlängerte Zeit bis zum Tod,	
Höhere Überlebensrate,	Höhere Überlebensrate,	
Morbidität: Beatmung	Morbidität: Beatmung	
 Verlängerte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, 	 Verlängerte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, 	
 Erhöhte Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) (Wochen) 		
Morbidität: Motorik	Morbidität: Motorik	
• Erhöhte Anzahl an HINE-Responder (Subskala 2),	Erhöhte Anzahl an HINE-Responder (Subskala 2),	
 Verkürzte Zeit bis zu HINE-Responder (Subskala 2), 	Verkürzte Zeit bis zu HINE-Responder (Subskala 2),	
 Größere Verbesserung des HINE-Scores (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline, 	 Größere Verbesserung des HINE-Scores (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline, 	
 Erhöhte Anzahl an CHOP INTEND- Responder, 	 Erhöhte Anzahl an CHOP INTEND- Responder, 	
 Verkürzte Zeit bis zu CHOP INTEND- Responder, 	 Verkürzte Zeit bis zu CHOP INTEND- Responder, 	
 Größere Verbesserung des CHOP INTEND- Scores im Vergleich zu Baseline, 	 Größere Verbesserung des CHOP INTEND- Scores im Vergleich zu Baseline, 	
Sicherheit	Sicherheit	
 Verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer Retention von Bronchialsekret, 	Verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs,	
Geringere Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE und verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines	Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und verlängerte Zeit bis	

Stand: 01.12.2020

ENDEAR (RCT-Phase)

schweren UEs,

- Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schweren UEs in Verbindung mit der Untersuchung
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Retention von Bronchialsekret.
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Dysphagie
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer respiratorischer Insuffizienz.
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer Retention von Bronchialsekret
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer respiratorischer Insuffizienz
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege
- Geringere Rate an Therapieabbrüchen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Therapieabbrüchen
- Geringere Anzahl an Patienten mit mindestens einem SUE
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Retention von Bronchialsekret,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender viraler Infektion der oberen Atemwege.

SHINE-ENDEAR

- zum Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums,
- Geringere Anzahl an Patienten mit milder Rhinitis und verlängerte Zeit bis zur milden
- Geringere Anzahl an Patienten mit moderater Dyspnoe und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater Dyspnoe,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer respiratorischer Insuffizienz.
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer Retention von Bronchialsekret,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz,
- Geringere Anzahl an Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Retention von Bronchialsekret,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender akuter respiratorischer Insuffizienz,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender erniedrigter Sauerstoffsättigung,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender viraler Infektion der oberen Atemwege.

ENDEAR (RCT-Phase)	SHINE-ENDEAR	
Nachteile einer Nusinersen-Gabe	Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe	
Sicherheit	Sicherheit	
 Höhere Rate und verkürzte Zeit bis zum Auftreten moderater Infektionen und parasitären Erkrankungen 	Höhere Rate an schwerwiegenden Pneumonien	
CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, SOC = System Organ Class, SUE =		

HINE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, SOC = System Organ Class, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UEs = unerwünschtes Ereignis

Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren signifikant früher HINE-Responder als später mit Nusinersen behandelte Patienten und konnten sich entsprechend besser bewegen, die Muskulatur hat sich jedoch nicht gleich stark entwickelt, wodurch Skoliosen entstehen können. Die Vorteile in Bezug auf die Verbesserung motorischer Fähigkeiten und einem gleichzeitig geringen Auftreten unerwünschter Ereignisse (Nachteile) setzte sich aber grundsätzlich auch in der SHINE-Phase gegenüber der ENDEAR-RCT-Phase bei Patienten mit infantiler SMA fort. Im Vergleich zu der ENDEAR-RCT-Phase traten in der SHINE-Phase lediglich schwerwiegende Pneumonien signifikant häufiger unter früher Nusinersen-Gabe auf. Patienten mit infantiler SMA leiden an der schwersten Form der Erkrankung und die Lebenserwartung liegt ohne Behandlung lediglich bei 2 Lebensjahren [8-10]. Die Patienten waren zum aktuellen Datenschnitt 2019 im Mittel ca. 4 Jahre alt (1503 Tage, SD: 0,9 Jahre/327,96 Tage). Diese Überlebenszeiten stehen weit über der natürlichen Lebenserwartung bei infantiler SMA und unterstreichen die Notwendigkeit der Nusinersen-Therapie, unabhängig ob diese früh oder spät gestartet wurde. Die infantile SMA geht mit einer Vielzahl an Komplikationen und unerwünschten Ereignissen einher. Es zeigten sich bei einer frühen Nusinersen-Gabe mehr Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, mehr Erkrankungen des Nervensystems, mehr Ohrinfektionen, mehr Nasopharyngitis, mehr moderate und schwerwiegende Pneumonien, mehr moderate Atemwegsinfektionen, mehr (moderate) Skoliose und eine verkürzte Zeit bis zu moderaten UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, welche bereits während der RCT-Phase erhöht war. Die TTE-Analysen zeigten jedoch kein signifikant höheres Risiko hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien oder Skoliosen (Anhang 4-G). Bezieht man demnach die Beobachtungszeit mit ein, zeigte sich kein nachteiliger Effekt.

Für eine **frühe Nusinersen-Gabe** ergibt sich, neben dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC, daher langfristig **ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit infantiler SMA. Damit zeigte sich eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

4.1.2 Infantile SMA: CS3A-Studie

Methodik der CS3A-Studie

Innerhalb der CS3A-Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Nusinersen in verschiedenen Dosierungen bei Patienten mit SMA untersucht. Patienten mussten zum Einschluss die Kriterien infantiler SMA erfüllen. Diese umfassten ein Alter bei Symptombeginn von ≥ 21 Tagen und ≤ 6 Monaten (180 Tage) sowie ein Alter bei Screening zwischen ≥ 21 Tagen und ≤ 7 Monaten (210 Tage).

Die abgeschlossene Phase II-Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 18-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase. Die Dosis von Nusinersen wurde an den Studientagen 1, 15, 85, 253, 379, 505, 631, 757, 883, 1009, 1135, und 1261 mittels Lumbalpunktion (LP) verabreicht. Die Follow-up-Phase begann nach der letzten Nusinersen-Gabe und dauerte bis Tag 1352. Die gesamte Studiendauer pro Studienteilnehmer betrug ca. 3,7 Jahre. Die Studie wurde an drei Zentren in den USA und einem Zentrum in Kanada durchgeführt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ein zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Nusinersen bei infantilen SMA-Patienten der Studie CS3A in der Langzeitstudie SHINE erfolgt in Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-16.

Patienten der CS3A-Studie wurden im Mittel 2,2 Jahre (812 Tage, SD: 0,4 Jahre/130,54 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-81). Zuvor wurden sie im Mittel 2,5 Jahre (924 Tage, SD: 1,3 Jahre/457 Tage) innerhalb der Studie CS3A beobachtet [14]. Dies ergibt zusammen ca. 4,7 Jahre Beobachtungszeitraum. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 5,9 Jahre alt (2165,6 Tage, SD: 0,4 Jahre/142 Tage) und erhielten im Mittel 7,2 Dosen Nusinersen (SD: 1,42) (Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83).

Mortalität

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Mortalität

SHINE CCA	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe 20	
SHINE-CS3A		
N^1		
Überlebensrate		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	75	
Nein (%)	25	
Zeit bis zum Tod		
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [128,1; NA]	
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.		
ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = An Patienten in der ITT-Population, NA = not available	zahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der	

Die natürliche Lebenserwartung von Patienten mit infantiler SMA beträgt ca. 2 Jahre [8-10]. Bei der frühen Nusinersen-Gabe haben 75 % der Patienten überlebt (Tabelle 4-12).

Morbidität

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Morbidität: Tod oder Beatmung

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
SHINE-COSA	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 14 Tage in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)		
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI] NA [27,6; NA]		
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert. ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available		

Die mediane Zeit bis zum Tod oder dauerhafter Beatmung wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [27,6; NA]) (Tabelle 4-13).

Stand: 01.12.2020

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Morbidität: Motorik

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
HINE-Responder (Subskala 2)	,
Zu Tag 1058	
n (%)	14 (70)
Ja (%)	55
Nein (%)	45
Veränderung des HINE zu Baseline	
Zu Tag 1058	
n (%)	14 (70)
MW (SD)	9,50 (6,549)
CHOP INTEND-Responder	,
Zu Tag 1538	
n (%)	12 (60)
Ja (%)	50
Nein (%)	50
Veränderung des CHOP INTEND	zu Baseline
Zu Tag 1538	
n (%)	12 (60)
MW (SD)	19,17 (12,953)
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Pat	ienten analysiert

n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation

Zu Tag 1058 haben 55 % der befragten Patienten mit früher Nusinersen-Gabe eine Response beim HINE (Subskala 2) (Tabelle 4-14). Die durchschnittliche Veränderung beim HINE-Score (Subskala 2) zu Tag 1058 betrug 9,5 (6,549) Punkte. Eine Response beim CHOP INTEND zu Tag 1538 zeigten 50 % der befragten Patienten. Zu Baseline wiesen die Patienten einen CHOP INTEND-Score von 29,43 (SD: 10,565) auf. Dieser verbessert sich zu Tag 1538 um 19,17 (12,953) Punkte und spiegelt demnach die stetige Verbesserung unter Nusinersen-Therapie wider. Im natürlichen Verlauf zeigen infantile SMA Patienten ausnahmslos eine Verschlechterung des CHOP-INTEND [12].

Sicherheit

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Sicherheit: Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereigi	nisse	
Gesamtzahl an Ereignissen	74	
Patientenjahre	80,62	
Nicht adjustierte Rate	0,92	
Häufigkeit von Hospitalisierungen		
Gesamtzahl an Ereignissen	115	
Patientenjahre	80,62	
Nicht adjustierte Rate	1,43	
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.		
ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population		

Insgesamt wurden 74 schwerwiegende respiratorische Ereignisse beobachtet, die nicht adjustierte Rate lag bei 0,92 (Tabelle 4-15). Patienten wurden insgesamt 115-mal hospitalisiert, die nicht adjustierte Rate lag bei 1,43.

Alle Patienten (100 %) der SHINE-CS3A zeigten mindestens 1 UE. Die häufigsten UEs gemäß SOC waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (95 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (95 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 %), welche auch zu den häufigsten UEs der SHINE-ENDEAR zählten.

Die häufigsten UEs (unabhängig vom Schweregrad) nach PT waren: Fieber (85 %), Infektionen der oberen Atemwege (65 %) und Skoliosen (60 %). Diese gehören auch zu den häufigsten UEs, welche bei den früh mit Nusinersen behandelten Patienten der SHINE-ENDEAR auftraten. Fieber trat unabhängig davon in allen Studien auf und ist als unspezifisches Symptom vielen Begleiterkrankungen zuzuordnen.

Nach Schweregrad zeigten sich bei allen Patienten mindestens ein mildes UE, bei 80 % mindestens ein moderates UE, bei 90 % mindestens ein moderates oder schwere UE und bei 65 % mindestens ein schweres UE. Die häufigsten milden UEs gemäß SOC waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (95 %), allgemeine Erkrankungen, Beschwerden am Verabreichungsort (90 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (85 %). Die häufigsten moderaten UEs ergaben sich in den SOCs Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (75 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (70 %) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55 %). Die häufigsten moderaten oder schweren UEs gemäß SOC waren: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (85 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (85 %) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55 %). Die häufigsten

Nusinersen (Spinraza[®])

schweren UEs gemäß SOC waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (55 %), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (25 %).

Die häufigsten milden UEs nach PT waren: Fieber (85 %), Infektion der oberen Atemwege (60 %) und Gelenkkontraktur (55 %). Die häufigsten moderaten UEs umfassten Infektion der oberen Atemwege (45 %), Pneumonie (35 %) sowie Skoliose (30 %). Die häufigsten moderaten oder schweren UEs betrafen Pneumonie (45 %), Atemstörung (45 %) sowie Infektion der oberen Atemwege (45 %). Schwere Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, sowie Atemstörung traten bei 25 %, 20 % und 15 % der Patienten auf.

Insgesamt traten in der Gruppe SHINE-CS3A ähnliche UEs wie bei SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS3A – Sicherheit: Therapieabbrüche

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu ei	nem Therapieabbruch führen
(%) 20 (100)	
Ja (%)	20
Nein (%)	80
In der SHINE-Studie wurden 13 Patiente	n analysiert.
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patier	nten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der
ITT-Population, UE = unerwünschtes Erei	gnis

Zwanzig Prozent der Patienten erlitten ein UE, welches zu einem Therapieabbruch führte (Tabelle 4-16). Ein Patient verstarb nach Abschluss der Indexphase noch bevor dieser im Rahmen der SHINE-Langzeitextension dosiert wurde, weshalb dieser formal nicht als Therapieabbruch während der Studienphase gezählt wird.

Die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE betrug 85 %. Zu den häufigsten SUEs gemäß SOC gehörten: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (80 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (75 %).

Zu den häufigsten SUE gemäß PT gehörten: Atemstörung (45 %), akute respiratorische Insuffizienz (35 %) sowie Pneumonie (35 %).

Auch bei den SUEs gemäß SOC oder PT traten bei den Patienten der SHINE-CS3A ähnliche Ereignisse in vergleichbarer Häufigkeit gegenüber SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

Sensitivitätsanalysen

Es waren a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zur CS3A-Studie

Für Patienten mit infantiler SMA beträgt die natürliche Lebenserwartung lediglich 2 Jahre [8-10]. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 75 % der Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, noch am Leben. Innerhalb der Langzeitextensionsphase verstarb kein weiterer Patient. Für Tage mit Daten von mindestens 10 Patienten gab es 55 % HINE (Subskala 2)-Responder (Tag 1058) und 50 % CHOP INTEND-Responder (Tag 1538). Schwerwiegende respiratorische Ereignisse und Hospitalisierungen traten mit einer nicht adjustierten Rate von 0,92 bzw. 1,43 auf. Zu den häufigsten UEs nach SOC zählten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (95 % der Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (95 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort waren vorwiegend mild oder moderat ausgeprägt. Bei Infektionen und parasitären Erkrankungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden auch schwere UEs beobachtet. Diese SOC stimmen mit den typischen begleitenden Komplikationen einer infantilen SMA überein. Bei 20 % führte ein UE zu einem Therapieabbruch, hierbei handelte es sich um Todesfälle. Ein Patient verstarb nach Abschluss der Indexphase noch bevor dieser im Rahmen der SHINE-Langzeitextension dosiert wurde, weshalb dieser nicht als Therapieabbruch während der Studienphase gezählt wurde. Die Ergebnisse der SHINE-CS3A werden unterstützend zur Studie SHINE-ENDEAR dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bei infantiler SMA – ENDEAR und CS3A-Studie

In der Zusammenfassung der Vor- und Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe bei infantiler SMA zeigte sich, dass Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, zu 78 % in der SHINE-ENDEAR und zu 75 % in der SHINE-CS3A überlebten. Die Patienten waren zum aktuellen Datenschnitt 2019 im Mittel ca. 4 Jahre alt (1503 Tage, SD: 0,9 Jahre/327,96 Tage) bzw. 6 Jahre alt (2165,6 Tage, SD: 0,4 Jahre/142 Tage). Diese Überlebenszeiten stehen weit über der natürlichen Lebenserwartung bei infantiler SMA von maximal 2 Jahren [8-10]. Die meisten Todesfälle (39 % unter BSC und 14 % unter Nusinersen, Modul 4 A.1) der ENDEAR-Studie traten innerhalb der ersten 6 Monate (Tag 182) der Indexstudie auf. Sechs Todesfälle (8 %) traten während der Studie SHINE auf.

Auch in der Veränderung zu Baseline des HINE [SHINE-ENDEAR (MW-Differenz (SD)): 7.41 (5.629) zu Tag 818; SHINE-CS3A: 7.60 (5.974) zu Tag 818] oder CHOP INTEND [SHINE-ENDEAR (MW-Differenz (SD)): 18,17 (10,258) zu Tag 1298; SHINE-CS3A: 16,69 (13,462) zu Tag 1298] zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studien. Aber auch später mit Nusinersen behandelte Patienten zeigten eine starke Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2, nach Einschluss in die SHINE-Studie (Abbildung 4-11). Im

Nusinersen (Spinraza[®])

natürlichen Verlauf zeigen Patienten mit infantiler SMA ausnahmslos eine Verschlechterung des CHOP-INTEND [12]. Diese Ergebnisse bestätigen insgesamt den erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit infantiler SMA.

Sowohl in der SHINE-ENDEAR als auch in der SHINE-CS3A erlitt ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten UEs, welche in ihrem Schweregrad als auch der SOC vergleichbar waren. In beiden Studien brachen etwa 20 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab.

Auch mit der unterstützenden Betrachtung der CS3A ergibt sich daher, neben dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC, für eine frühe Nusinersen-Gabe langfristig ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe für Patienten mit infantiler SMA. Damit zeigte sich eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

4.1.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie (ITT)

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse von 42 Patienten aus der BSC-Gruppe und 83 Patienten aus der Nusinersen-Gruppe der CHERISH-Studie und deren Fortentwicklung innerhalb der SHINE-Studie. Detaillierte Angaben zu CHERISH-Patienten aus der randomisierten Phase finden sich in Modul 4 A.2.

Neben der Darstellung der Langzeitsicherheit von Nusinersen kann dadurch, dass alle Patienten mit Nusinersen behandelt werden, ein sinnvoller Vergleich durchgeführt werden, der den Zusatznutzen von Nusinersen unterstreicht. Es werden Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Therapie zeigen. Es werden die Ergebnisse für eine frühe Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und eine späte Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt.

Die <u>statistisch signifikanten</u> Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH werden im Folgenden beschrieben. Alle weiteren Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2 beschrieben und tabellarisch dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum einschließlich RCT und SHINE-Phase der CHERISH-Patienten erfolgt in Tabelle 4-17 bis Tabelle 4-22.

Patienten unter früher Nusinersen-Gabe wurden im Mittel 2,8 Jahre (1026,1 Tage, SD: 0,4 Jahre/130,85 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-85). Zuvor wurden sie im Mittel 440,6 Tage (SD: 30,02) innerhalb der RCT-Phase der Studie CHERISH beobachtet [15]. Dies ergibt zusammen ca. 4,0 Jahre Beobachtungszeitraum unter durchgängiger Nusinersen-Gabe. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag innerhalb der SHINE-Studie 8,3 Jahre alt (3026,7 Tage, SD: 1,6 Jahre/601,53 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 9,6 Dosen Nusinersen (SD: 1,14) (Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87).

Patienten unter später Nusinersen-Gabe wurden ebenfalls im Mittel 2,9 Jahre (1048,5 Tage, SD: 0,2 Jahre/91,08 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-85). Zuvor wurden sie im Mittel 443,5 Tage (SD: 24,01) innerhalb der RCT-Phase der Studie CHERISH beobachtet. Dies ergibt zusammen ca. 4,1 Jahre Beobachtungszeitraum. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 7,9 Jahre alt (2899,2 Tage, SD: 1,6 Jahre/570 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 9,8 Dosen Nusinersen (SD: 0,65) (Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87).

Mortalität

Zwei Patienten verstarben während der SHINE-Studie (jeweils ein Patient aus früher Nusinersen-Gabe und später Nusinersen-Gabe).

Morbidität

Motorische Fähigkeiten und Funktionen

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Morbidität: motorischen Fähigkeiten

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 930 41 (98) vs. 83 (99) [n (%)] ² 38 vs. 61 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,59 [1,045; 2,431] p = 0,0305 Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)] ² 31 vs. 42 ³ (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,35 [0,802; 2,259] p = 0,2605	Bis Tag 930 zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $1 < KI_u \le 1,11$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zum HFMSE-Responder	82,30 [26,1; 182,0] vs. 24,10 [23,9; 38,7] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,19 [1,082; 1,309] p = 0,0003	Frühe Nusinersen-behandelte Patienten erreichten ca. 58 Wochen schneller eine Response im HFMSE als spät Nusinersen- behandelte Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $1 < KI_u \le 1,11$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 77 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	Zu Tag 930 41 (98) vs. 83 (99) [n (%)] ² 1,20 (6,177) vs. 3,58 (6,473) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 3,35 [1,413; 5,289] p = 0,0008 Hedges' g ⁴ : 0,37 [-0,006; 0,748] Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)] ² 1,41 (7,382) vs. 4,18 (8,135) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 4,13 [1,451; 6,803] p = 0,0029 Hedges' g: 0,35 [-0,074; 0,771]	Signifikante Verbesserung des HFMSE-Scores bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410 Kein Zusatznutzen belegbar

Nusinersen (Spinraza®) Seite 78 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO	Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)] ² 5 vs. 21 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 4,50 [1,095; 18,490] p = 0,0370	Signifikant mehr Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erreichen neue motorische Meilensteine gemäß WHO.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $1 < KI_u \le 1,11$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 1410 -0,18 (0,521) vs. 0,42 (0,926) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Hedges' g: 0,73 [0,297; 1,165]	Klinisch relevant mehr neue motorische Meilensteine pro Patient nach 1410 Tagen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle > 0,2 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®) Seite 79 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 39 (93) vs. 76 (90) [n (%)] ² 1,23 (3,272) vs. 4,26 (4,677) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 3,58 [2,266; 4,890] p < 0,0001 Hedges' g: 0,71 [0,310; 1,105] Zu Tag 1410 35 (83) vs. 61 (73) [n (%)] ² 4,74 (4,514) vs. 6,61 (5,264) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 2,84 [1,295; 4,378] p = 0,0004 Hedges' g: 0,37 [-0,050; 0,788]	Bis Tag 450 zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung im RULM bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Bis Tag 1410 zeigte sich weiterhin eine langfristig signifikante Verbesserung des RULM bei früher Nusinersen-Gabe.	Zu Tag 450: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Irrelevanzschwelle > 0,2 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering Zu Tag 1410 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Nusinersen (Spinraza®) Seite 80 von 663

² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.

³ Die Anzahl der Patienten mit Bewertung nimmt ab, aufgrund der worst-case-imputation kommt es zu einem Rückgang der Responder.

⁴ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization

Der validierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [16; 17]. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist klinisch relevant. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist konservativ und klinisch relevant, da Studien gezeigt haben, dass die überwiegende Mehrheit der Patientenvariabilität innerhalb von +/- 2 Punkten liegt [18].

Zu Tag 930 konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe hatten eine 1,6-mal höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0305) (Tabelle 4-17). Es kann zu Tag 930 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet werden.

Früh mit Nusinersen behandelte Patienten wiesen zudem zu Tag 1410 eine signifikant größere Veränderung im HFMSE-Score auf als später mit Nusinersen behandelte Patienten (p = 0,0029). Daraus wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten zudem 58 Wochen schneller eine HFMSE-Response als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (HR = 1,19; p = 0,0003). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Nach ca. 1300 Tagen erreichen auch später mit Nusinersenbehandelte Patienten fast das HFMSE-Score-Niveau der früher behandelten Patienten (Abbildung 4-13). Dies unterstreicht den Vorteil von Nusinersen auch bei später behandelten Patienten.

Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt. Motorische Meilensteine sind Freies Sitzen, Krabbeln, Stehen mit Unterstützung, Gehen mit Unterstützung, Freies Stehen sowie Freies Gehen [19; 20].

Die Chance eine Response bei neuen motorischen Meilensteinen gemäß WHO zu Tag 1410 zu erreichen, war bei einer frühen Nusinersen-Gabe 4,5-mal höher als unter einer späten Nusinersen-Gabe (p=0.0370). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten klinisch relevant häufiger neue motorische Meilensteine als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g [KI]: 0,297; 1,165). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.

Beim RULM-Test handelt es sich um ein validiertes Testverfahren zur Beurteilung der Armfunktion (z. B. ein Glas zum Mund zu heben oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen) bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.

Bei der Veränderung zu Baseline zeigten Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe zu Tag 450 eine klinisch relevante Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g (95 %-KI): 0,71 (0,310; 1,105), Tabelle 4-17). Es kann ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet werden. An Tag 1410 bestand bei der Verbesserung des RULM-Scores zu Baseline bei Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe ein signifikanter Unterschied zu einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 2.84 [1.295; 4.378] p = 0.0004). Daraus wird ein **Anhaltspunkt** auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe abgeleitet. Zu späteren Messzeitpunkten verbesserten sich auch die später behandelten Patienten in einem Maße, dass der Unterschied zu früher behandelten Patienten abnahm und keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden konnten. Dies zeigte sich an stetig steigenden Mittelwertverbesserung über die Zeit (Tag 92: MW-Differenz von 0,78, SD: 2,545 bis Tag 1650 MW-Differenz von 7,20, SD: 3,033) (Tabelle 4-155).

Lebensqualität

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Gesundheitsbezogene	Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden 31 (74) vs. 66 (79) [n (%)] ² 1,29 (14,572) vs. 10,45 (17,589) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 9,99 [4,144; 15,837] p = 0,0010 Hedges' g ³ : 0,54 [0,111; 0,978] Zu Tag 1410 Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden 17 (40) vs. 25 (30) [n (%)] ² -1,37 (15,593) vs. 7,07 (19,891) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 7,38 [-3,802; 18,561] p = 0,1893 Hedges' g ³ : 0,45 [-0,172; 1,077]	Signifikante Verbesserung des ACEND hinsichtlich der Tätigkeiten in Bezug auf Essen/Körperpflege/Ankleiden zu Tag 1170 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zu Tag 1170: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410: Kein Zusatznutzen belegbar

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 83 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 3 – Bewegung 30 (71) vs. 63 (75) [n (%)] ² -2,38 (23,273) vs. 4,85 (22,930) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 11,25 [2,008; 20,498] p = 0,0176 Hedges' g: 0,31 [-0,126; 0,749] Zu Tag 1410 Domäne 3 – Bewegung 16 (38) vs. 25 (30) [n (%)] ² -2,32 (27,607) vs. 7,31 (27,331) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 11,83 [-5,409; 29,073] p = 0,1725 Hedges' g: 0,34 [-0,288; 0,977]	Signifikante Verbesserung des ACEND hinsichtlich der Bewegung zu Tag 1170 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zu Tag 1170: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410: Kein Zusatznutzen belegbar

Nusinersen (Spinraza®) Seite 84 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 4 – Fortbewegung 26 (62) vs. 54 (64) [n (%)] ² -3,62 (10,120) vs. 4,94 (18,053) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 11,59 [4,612; 18,575] p = 0,0014 Hedges' g: 0,53 [0,056; 1,007] Zu Tag 1410 Domäne 4 – Fortbewegung 16 (38) vs. 22 (26) [n (%)] ² -5,25 (8,851) vs. 1,95 (18,727) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 7,49 [-2,422; 17,399] p = 0,1337 Hedges' g: 0,46 [-0,195; 1,111]	Signifikante Verbesserung der Fortbewegung zu Tag 1170 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zu Tag 1170: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410: Kein Zusatznutzen belegbar

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation

Nusinersen (Spinraza[®]) Seite 85 von 663

² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT.

³ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen von Kindern (einschließlich Kindern mit SMA) auf die Eltern/Erziehungsberechtigten zu quantifizieren, kann der ACEND herangezogen werden [21]. Es werden die Domänen Essen/Körperpflege/Ankleiden, Sitzen/Spielen, Bewegung, Fortbewegung, Zeit, Gefühle und Finanzielles erhoben.

Beim ACEND-Score in Domäne 1 (Essen/Körperpflege/Ankleiden) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline und gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 9.99 [4,144; 15,837] p = 0.0010, Tabelle 4-18). Es kann ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet werden. Zu Tag 1410 besteht weiterhin ein Behandlungsunterschied zugunsten einer frühen Nusinersen-Gabe, jedoch ist dieser nicht mehr signifikant. Es liegen nur noch für 40 % bzw. 30 % der Patienten Bewertungen vor und es liegt demnach eine geringere Rücklaufquote als noch zu Tag 1170 vor (74 % vs. 79 %).

Beim ACEND-Score in Domäne 3 (Bewegung) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline als bei einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 11,25 [2,008; 20,498] p = 0,0176, Tabelle 4-18). Es kann ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet werden. Zu Tag 1410 zeigt sich weiterhin eine Verbesserung unter früher Nusinersen-Gabe, jedoch ist diese nicht mehr signifikant.

Beim ACEND-Score in der Domäne 4 (Fortbewegung) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline und gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 11,59 [4,612; 18,575] p = 0,0014, Tabelle 4-18). Es kann ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet werden. Zu Tag 1410 bleibt der Effekt bestehen, jedoch ist er nicht mehr signifikant.

Sicherheit

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt Sicherheit: Hospitalisierunge	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Häufigkeit von Hospitalisierungen Sicherheit: Schwerwiegende	0,37 [0,242; 0,565] vs. 0,17 [0,118; 0,239] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio = 0,45 [0,262; 0,789] p = 0,0051	Es zeigte sich eine signifikant geringere Hospitalisierungsrate unter früher Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,9 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,10 [0,060; 0,181] vs. 0,05 [0,028; 0,079] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio = 0,45 [0,224; 0,890] p = 0,0219	Es zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,9 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 87 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [213,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,86 [0,744; 0,993] p = 0,0392	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es dauerte signifikant länger bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI _o < 1 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 88 von 663

 $^{^{1}\,}Ein\,Patient\,hat\,die\,Studie\,CHERISH\,(CS4)\,abgeschlossen,\,sich\,jedoch\,daf\"ur\,\,entschieden,\,nicht\,an\,\,der\,SHINE-Studie\,(CS11)\,teilzunehmen.$

BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT, NA = not available

Häufigkeit von Hospitalisierungen

Für die Häufigkeit von Hospitalisierungen liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei einer frühen Nusinersen-Gabe vor. Es zeigte sich eine geringere Rate an Hospitalisierungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe (p=0,0051). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

Für die Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse liegt ebenfalls eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer frühen Nusinersen-Gabe vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.

In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen eine statistisch signifikant geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei einer frühen Nusinersen-Gabe (p = 0.0219).

Dies geht ebenfalls mit einem signifikant späteren Auftreten dieser Ereignisse bei einer frühen Nusinersen-Gabe einher (HR = 0.86, p = 0.0392). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Die adjustierte Jahresrate konnte auch unter später Nusinersen-Behandlung stark gesenkt werden und bestätigt die Notwendigkeit der Behandlung dieser Patienten mit Nusinersen (RCT-Phase BSC: 0,25 [0,113; 0,554] (Modul 4 A.2) vs. SHINE-Phase späte Nusinersen-Gabe: 0,10 [0,060; 0,181]).

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

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs nach SOC	Elickischatzer [93 /o-Ki] p-wert		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 vs. 85 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,87 [0,781; 0,960] p = 0,0061	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Infektionen und parasitären Erkrankungen.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o}$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Sicherheit: UEs nach PT			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	31 vs. 14 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,46 [0,231; 0,922] p = 0,0285	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine Pneumonie.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o}$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	67 vs. 38 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,57 [0,404; 0,808] p = 0,0015	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an einer Infektion der oberen Atemwege.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 90 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	81,00 [75,6; 133,7] vs. 147,3 [123,9; 198,6] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,633; 0,902] p = 0,0019	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 91 von 663

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

UEs nach Systemorganklasse (SOC)

Hinsichtlich des Auftretens von UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten sich Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe. Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu erleiden 13 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0061, Tabelle 4-20).

UEs nach Preferred Term (PT)

Bezüglich einer Pneumonie zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe ein 54 % geringeres Risiko, daran zu erkranken als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0285, Tabelle 4-20). Die Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonie war zudem signifikant verlängert (p = 0.0019).

Auch bei Infektionen der oberen Atemwege war das Risiko bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0015) um 43 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Wiesen SHINE-ENDEAR-Patienten noch vermehrt moderate Pneumonien bei einer frühen Nusinersen-Gabe auf, so waren es bei SHINE-CHERISH-Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, weniger moderate, weniger moderate oder schwere und weniger schwerwiegende Pneumonien und auch die Zeit bis zum Auftreten war bei den SHINE-CHERISH Patienten signifikant verlängert. Auch Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren signifikant verringert (Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22).

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	21 vs. 7 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,33 [0,127; 0,874] p = 0,0256	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an milden Augenerkrankungen.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 vs. 82 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,84 [0,754; 0,940] p = 0,0022	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an milden Infektionen und parasitären Erkrankungen.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o}$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten UEs durch Untersuchungen.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 93 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	21 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,39 [0,156; 0,972] p = 0,0432	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten Erkrankungen des Nervensystems.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren UEs durch Untersuchungen.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	24 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,35 [0,143; 0,854] p = 0,0211	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,80 [0,662; 0,977] p = 0,0279	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 94 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 vs. 6 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,31 [0,109; 0,897] p = 0,0306	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an schweren UEs der SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.75 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,79 [0,634; 0,993] p = 0,0432	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von schweren Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le KI_o < 1$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schw	eregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	12 vs. 1 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,10 [0,012; 0,829] p = 0,0328	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden ein mildes Ekzem.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	57 vs. 35 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,60 [0,407; 0,896] p = 0,0122	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine milde Infektion der oberen Atemwege.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \leq \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 95 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,63 [0,408; 0,967] p = 0,0347	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten eines milden Ekzems bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	85,1 [51,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,88 [0,786; 0,979] p = 0,0188	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer milden Infektion der oberen Atemwege bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Obstipation.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	26 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,32 [0,133; 0,761] p = 0,0101	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Pneumonie.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen KIo < 0,8 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 96 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	29 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,124; 0,686] p = 0,0048	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Infektion der oberen Atemwege.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $KI_o < 0.8$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,77 [0,638; 0,936] p = 0,0085	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,631; 0,919] p = 0,0045	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Infektion der oberen Atemwege bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen 0,9 ≤ KI₀ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Obstipation.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_o} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 97 von 663

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	31 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,27 [0,116; 0,624] p = 0,0022	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Pneumonie.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen KI _o < 0,8 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	29 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,124; 0,686] p = 0,0048	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Infektion der oberen Atemwege.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen KIo < 0,8 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,74 [0,618; 0,897] p = 0,0019	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.8 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 98 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,631; 0,919] p = 0,0045	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Infektion der oberen Atemwege bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o}$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

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

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 99 von 663

UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Hinsichtlich des Auftretens von UEs gemäß Schweregrad nach SOC zeigten früh Nusinersenbehandelte Patienten ein 67 % geringeres Risiko für Augenerkrankungen im Vergleich zu spät behandelten Patienten (p = 0,0256, Tabelle 4-21). Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Bei milden Infektionen und parasitären Erkrankungen war das Risiko ein UE dieser SOC zu erleiden bei einer frühen Nusinersen-Gabe 16 % geringer als unter später Therapie (p = 0,0022, Tabelle 4-21)

Bei der SOC Untersuchungen war das Risiko ein moderates UE bzw. moderates oder schweres UE zu erleiden bei Patienten mit einer früher Nusinersen-Gabe jeweils um 95 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0356, Tabelle 4-21). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** für moderate oder schwere UEs abgeleitet.

Das Risiko für moderate bzw. moderate oder schwere Erkrankungen des Nervensystems war bei Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe 61 % bzw. 65 % niedriger als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0432 bzw. p = 0.0211, Tabelle 4-21). Hinsichtlich moderater oder schwerer UEs innerhalb dieser SOC war die Zeit bis zum Auftreten signifikant bei einer frühen Nusinersen-Gabe verlängert. (p = 0.0279, Tabelle 4-21). Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe**.

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen fiel das Risiko bei einer frühen Nusinersen-Gabe für schwere UEs 69 % niedriger aus als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p=0.0306, Tabelle 4-21). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs war signifikant verlängert (p=0.0432, Tabelle 4-21). Es wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

UEs gemäß Schweregrad nach PT

Bei Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko für ein mildes Ekzem um 90 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0328, Tabelle 4-21). Es wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines milden Ekzems war signifikant verlängert (p = 0.0342, Tabelle 4-21).

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko für milde, moderate bzw. moderate oder schwere Infektionen der oberen Atemwege signifikant (p = 0.0122, p = 0.0048 bzw. p = 0.0048) um 40 %, 71 % bzw. 71 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe. Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Auch die Zeit bis zum Auftreten einer milden, moderaten bzw. moderaten oder schweren Infektion der oberen Atemwege war bei einer frühen

Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0188, p = 0.0045 bzw. p = 0.0045) verlängert (Tabelle 4-21).

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko einer moderaten bzw. moderaten oder schweren Obstipation jeweils 95 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (jeweils p=0.0356, Tabelle 4-21). Daraus wird jeweils ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Das Risiko einer moderaten bzw. moderaten oder schweren Pneumonie war bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0101 bzw. p = 0.0022) um 68 % bzw. 73 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (Tabelle 4-21). Es wird ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Auch die Zeit bis zum Auftreten einer moderaten bzw. moderaten oder schweren Pneumonie war bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0085 bzw. p = 0.0019) verlängert. Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Wiesen SHINE-ENDEAR-Patienten noch vermehrt moderate Pneumonien bei einer frühen Nusinersen-Gabe auf, so waren es bei SHINE-CHERISH-Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, weniger moderate, weniger moderate oder schwere und weniger schwerwiegende Pneumonien und auch die Zeit bis zum Auftreten war bei den SHINE-CHERISH Patienten signifikant verlängert. Auch Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren signifikant verringert (Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22). Die TTE-Analysen zeigten zudem kein signifikant höheres Risiko hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien oder Skoliosen (Anhang 4-G). Bezieht man demnach die Beobachtungszeit mit ein, zeigte sich kein nachteiliger Effekt.

Auch bei späterem Behandlungsbeginn haben Patienten mit späterem Krankheitsbeginn noch deutliche Vorteile einer Nusinersen-Behandlung. Dies zeigt sich deutlich an der Verbesserung der Motorik gemessen anhand des HFMSE und RULM.

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt Sicherheit: SUEs nach SOC	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 vs. 24 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,56 [0,331; 0,933] p = 0,0261	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o} < 1$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [133,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,87 [0,761; 0,984] p = 0,0268	Die mediane Zeit wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o} < 1$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach PT			Endpunktkategorie:
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	26 vs. 7 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,27 [0,108; 0,687] p = 0,0058	Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwerwiegende Pneumonie.	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $KI_o < 0.75$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 102 von 663

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

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,621; 0,927] p = 0,0069	Die mediane Zeit war in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen $0.9 \le \mathrm{KI_o} < 1$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 103 von 663

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

SUEs nach SOC

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe traten weniger und später schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0261; p = 0.0268). Es wird jeweils ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Unter später behandelten Patienten treten zu Anfang innerhalb der RCT-Phase viele Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Abbildung 4-53). Dies stabilisiert sich nach der Behandlung innerhalb der SHINE-Studie und zeigt auch hier den Vorteil einer Nusinersen-Behandlung, unabhängig vom Therapiestart.

SUEs nach PT

Früh behandelte Patienten erlitten weniger und später eine schwerwiegende Pneumonie als spät behandelte Patienten (p = 0.0058; p = 0.0069). Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen und einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Es zeigt sich ebenfalls nach Nusinersen-Behandlung in der SHINE-Phase auch bei später behandelten Patienten eine Stabilisierung des Pneumonie-Aufkommens (Abbildung 4-54).

Sensitivitätsanalysen

Für die vorliegende Studie SHINE waren keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

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

Wie auch schon im Beschluss zur Nutzenbewertung 2017 beschrieben, zeigen die Ergebnisse der CHERISH-Studie, dass auch Patienten mit einem späteren SMA-Krankheitsbeginn einen signifikanten Nutzen von der Therapie erhalten. Wird bei diesen Patienten die Therapie zudem - wie in der SHINE-Studie - aufgrund des RCT-Studiendesigns und der Behandlung erst innerhalb der SHINE-Phase spät begonnen, zeigt die Behandlung mit Nusinersen dennoch signifikante Vorteile gemessen anhand des HFMSE und RULM oder geringen Raten an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen. Die mit Nusinersen erreichenten Vorteile sind jedoch umso größer, je früher mit einer Nusinersen-Gabe begonnen wird. Die CHERISH-Studie ist zudem als versorgungsrelevant anzusehen, da signifikante Vorteile durch eine frühe Nusinersen-Gabe deutlich wurden und sich selbst bei einer Nusinersen-Behandlung erst während der SHINE-Phase eine Verbesserung der SMA-typischen Symptomatik zeigte. In der Auswertung zeigte sich auch langfristig in der ITT-Population ein Vorteil für die frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Der Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH)

CHERISH (ITT in RCT-Phase)	SHINE-CHERISH (ITT)	
Vorteile einer Nusinersen-Gabe	Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe	
Morbidität: Motorik	Morbidität: Motorik	
 Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, 	 Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, 	
Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder,	 Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, 	
Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline,	Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline,	
Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO,	Erhöhte Anzahl an Motorischer Meilenstein- Responder gemäß WHO,	
 Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline, 	 Verkürzte Zeit bis zu motorischen Meilenstein-Responder gemäß WHO, 	
	Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient,	
	 Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline, 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Gesamtscore [PedsQL 4.0], Neuromuskuläre Erkrankung [PedsQL 3.0]),	 Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 1: Sitzen/Spielen, Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung) 	
 Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung), 		
Sicherheit	Sicherheit	

CHERISH (ITT in RCT-Phase)

- Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine Verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung,
- Geringere Anzahl an Patienten mit Pneumonie,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Gelenkkontraktur.
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie,
- Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater Pneumonie
- Geringere Anzahl an Patienten mit moderater oder schwerer Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Pneumonie
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.

SHINE-CHERISH (ITT)

- Geringere Rate an Hospitalisierungen,
- Geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen,

Stand: 01.12.2020

- Geringere Anzahl an Patienten mit Infektion der oberen Atemwege,
- Geringere Anzahl an Patienten mit milden Augenerkrankungen,
- Geringere Anzahl an Patienten mit moderaten bzw. moderaten oder schweren UEs bei der Untersuchung,
- Geringere Anzahl an Patienten moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schweren Infektionen und parasitären Erkrankungen,
- Geringere Anzahl an Patienten mit mildem Ekzem,
- Geringere Anzahl an Patienten mit milder bzw. moderater bzw. moderater oder schwerer Infektion der oberen Atemwege,
- Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Obstipation,
- Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten moderater oder schwerer Pneumonie,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen,
- Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.

Nachteile einer Nusinersen-Gabe

Sicherheit

- Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen
- Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen und verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Rückenschmerzen

Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe

Keine signifikanten Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe

CHERISH (ITT in RCT-Phase)	SHINE-CHERISH (ITT)
Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von milden Kopfschmerzen	

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

Nusinersen führte auch langfristig zu einer Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HFMSE, RULM und den WHO-Meilensteinen (Tabelle 4-23). Die noch während der RCT-Phase vermehrt auftretenden Kopf- und Rückenschmerzen, zeigten sich im Verlauf der SHINE-Studie nicht mehr signifikant unterschiedlich zischen früher und später Nusinersen-Gabe. Während der RCT-Phase erhielten BSC-Patienten lediglich einen Nadelstich am unteren Rücken. Durch Applikation von Nusinersen während der SHINE-Phase traten letztlich auch bei diesen Patienten Eingriffs-bedingt Kopf- und Rückenschmerzen auf. Früh Nusinersentherapierte Patienten zeigten aber nicht signifikant mehr dieser unerwünschten Ereignisse durch eine dauerhafte Gabe. Dies zeigt die langfristige sichere Anwendung von Nusinersen. Für eine frühe Nusinersen-Gabe ergibt sich daher, neben dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC, langfristig ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit später einsetzender SMA. Damit zeigte sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

4.1.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie (Typ 2 SMA-Patienten)

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum einschließlich RCT und SHINE-Phase der Subgruppe Typ 2 SMA-Patienten erfolgt in Tabelle 4-24 bis Tabelle 4-29.

Typ 2 SMA-Patienten unter früher Nusinersen-Gabe wurden im Mittel 4,0 Jahre (1469,1 Tage, SD: 0,4 Jahre/147,88 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-89). Die Typ 2 SMA-Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag innerhalb der SHINE-Studie 8,3 Jahre alt (3046,3 Tage, SD: 1,7 Jahre/609,77 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 9,6 Dosen Nusinersen (SD: 1,19) (Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91).

Typ 2 SMA-Patienten unter später Nusinersen-Gabe wurden ebenfalls im Mittel 4,0 Jahre (1476,4 (SD: 0,2 Jahre/102,26 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-89). Die Typ 2 SMA-Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 7,8 Jahre alt (2845,7 Tage, SD: 1,4 Jahre/520,92 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 9,7 Dosen Nusinersen (SD: 0,60) (Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91).

Mortalität

Zwei Typ 2 SMA-Patienten verstarben während der SHINE-Studie (jeweils ein Patient aus früher Nusinersen-Gabe und später Nusinersen-Gabe).

Morbidität

Motorische Fähigkeiten und Funktionen

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Morbidität: motorischen Fähigkeiten

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ² 22 vs. 47 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,16 [1,076; 4,343] p = 0,0303 Zu Tag 1410 25 (78) vs. 54 (73) [n (%)] ² 31 vs. 39 ³ (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 1,25 [0,697; 2,256] p = 0,4498	Bis zu Tag 450 signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von früher Nusinersen-Therapie. Danach ist der Effekt weiterhin nummerisch zugunsten einer frühen Nusinersen-Therapie vorhanden.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zum HFMSE-Responder	53,1 [24,1; 182,0] vs. 24,3 [23,9; 38,9] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,15 [1,041; 1,280] p = 0,0066	Frühe Nusinersen-Therapie führt ca. 29 Wochen schneller zu einer Response im HFMSE als späte Nusinersen-Therapie. Der Unterschied war statistisch signifikant.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ²	Signifikante Verbesserung des HFMSE-Scores bei einer frühen	Tag 450 Zusatznutzen der frühen

Nusinersen (Spinraza®)
Seite 108 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
	-0,38 (4,754) vs. 3,34 (4,683) [MW-Differenz (SD)]	Nusinersen-Gabe.	Behandlung, Ausmaß:
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		gering
	LS MD: 4,13 [2,190; 6,075] p = 0,0001		
	Hedges' g ⁴ : 0,79 [0,335; 1,235]		Zu Tag 1410
			Kein Zusatznutzen belegbar
	Zu Tag 1410		
	25 (78) vs. 54 (73) [n (%)] ²		
	0,96 (7,379) vs. 3,44 (8,004) [MW-Differenz (SD)]		
	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	LS MD: 3,99 [0,935; 7,037] p = 0,0112		
	Hedges' g: 0,31 [-0,162; 0,792]		
	Zu Tag 1410	Klinisch relevant mehr neue	
Häufigkeit neuer motorischer	-0,24 (0,523) vs. 0,43 (0,910) [MW-Differenz (SD)]	motorische Meilensteine pro	Zusatznutzen der frühen
Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Patient nach 1410 Tagen	Behandlung, Ausmaß: gering
***************************************	Hedges' g: 0,83 [0,332; 1,320]	Nusinersen-Gabe.	Sermis

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 109 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ² 1,83 (3,048) vs. 3,99 (4,753) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 3,06 [1,533; 4,588] p = 0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,054; 0,937] Zu Tag 1410 26 (81) vs. 54 (73) [n (%)] ² 4,85 (4,259) vs. 6,43 (5,459) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 2,73 [1,022; 4,431] p = 0,0021 Hedges' g: 0,31 [-0,164; 0,777]	Bis Tag 1410 zeigte sich eine langfristig signifikante Verbesserung des RULM bei früher Nusinersen-Gabe.	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 110 von 663

² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.

³ Die Anzahl der Patienten mit Bewertung nimmt ab, aufgrund der worst-case-imputation kommt es zu einem Rückgang der Responder.

⁴ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization

Zu Tag 450 konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe hatten eine 2,16-mal höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (p=0,0303) (Tabelle 4-24). Es kann zu Tag 450 ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden.

Früh mit Nusinersen behandelte Typ 2 SMA-Patienten wiesen zudem zu Tag 450 eine klinisch relevant größere Veränderung im HFMSE-Score auf als später mit Nusinersen behandelte Typ 2 SMA-Patienten (KI des Hedges' g: [0,335; 1,235]). Daraus wird ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Typ 2 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten zudem 29 Wochen schneller eine HFMSE-Response als diejenigen mit einer späten Nusinersen-Gabe (HR = 1,15; p = 0,0066). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Nach ca. 1300 Tagen erreichen auch später mit Nusinersen-behandelte Patienten fast das HFMSE-Score-Niveau der früher behandelten Typ 2 SMA-Patienten (Abbildung siehe Anhang 4-G). Dies unterstreicht den Vorteil von Nusinersen auch bei später behandelten Typ 2 SMA-Patienten.

Typ 2 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten klinisch relevant häufiger neue motorische Meilensteine als Typ 2 SMA-Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g [KI]: 0,332; 1,320). Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.**

Bei der Veränderung zu Baseline zeigten Typ 2 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe zu Tag 450 eine signifikante Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Typ 2 SMA-Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD: 3,06 [1,533; 4,588] p = 0,0001, Tabelle 4-24). Es kann ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden. An Tag 1410 bestand bei der Verbesserung des RULM-Scores zu Baseline bei Typ 2 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe weiterhin ein signifikanter Unterschied zu einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD: 2,73 [1,022; 4,431] p = 0,0021). Zu späteren Messzeitpunkten verbesserten sich auch die später behandelten Typ 2 SMA-Patienten in einem Maße, dass der Unterschied zu früher behandelten Typ 2 SMA-Patienten abnahm und keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden konnten. Dies zeigte sich an stetig steigenden Mittelwertverbesserung über die Zeit (Tag 92: MW-Differenz von 0,97; SD: 2,496 bis Tag 1650 MW-Differenz von 6,00; SD: 4,243) (siehe Anhang 4-G).

Lebensqualität

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Gesundheitsbezogene	Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 450 Domäne 3 – Bewegung 29 (91) vs. 65 (88) [n (%)] ² -4,14 (20,906) vs. 4,53 (18,769) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 10,66 [2,055; 19,272] p = 0,0158 Hedges' g: 0,44 [0,000; 0,884] Zu Tag 1410 Domäne 3 – Bewegung 10 (31) vs. 23 (31) [n (%)] ² -2,86 (31,558) vs. 6,58 (27,867) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 11,72 [-10,658; 34,097] p = 0,2925 Hedges' g: 0,32 [-0,429; 1,065]	Signifikante Verbesserung des ACEND hinsichtlich der Bewegung zu Tag 1170 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410: Kein Zusatznutzen belegbar

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 112 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 450 Domäne 4 – Fortbewegung 25 (78) vs. 61 (82) [n (%)]2 -3,14 (2,592) vs. 3,12 (1,648) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 6,27 [0,115; 12,422] p = 0,0460 Hedges' g: 0,37 [-0,097; 0,841] Zu Tag 1410 Domäne 4 – Fortbewegung 10 (31) vs. 20 (27) [n (%)] ² -2,00 (8,894) vs. 3,75 (18,671) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 7,51 [-4,647; 19,669] p = 0,2149 Hedges' g: 0,35 [-0,419; 1,111]	Signifikante Verbesserung der Fortbewegung zu Tag 1170 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar Zu Tag 1410: Kein Zusatznutzen belegbar

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation

Nusinersen (Spinraza[®])

² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT.

³ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Beim ACEND-Score in Domäne 3 (Bewegung) zeigten Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 450 im Vergleich zu Baseline als bei einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 10,66 [2,055; 19,272] p = 0,0158, Tabelle 4-25). Es kann ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden. Zu Tag 1410 zeigt sich weiterhin eine Verbesserung unter früher Nusinersen-Gabe, jedoch ist dieser nicht mehr signifikant. Auch eine späte Behandlung führt zu einer Steigerung der Lebensqualität [MW-Differenz Tag 450: -4,14 (20,906) versus Tag 1410: -2,86 (31,558)].

Beim ACEND-Score in der Domäne 4 (Fortbewegung) zeigten Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 450 im Vergleich zu Baseline und gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 6,27 [0,115; 12,422] p = 0,0460, Tabelle 4-25). Es kann ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden. Zu Tag 1410 bleibt der Effekt bestehen, jedoch ist er nicht mehr signifikant. Auch eine späte Behandlung führt zu einer Steigerung der Lebensqualität [MW-Differenz Tag 450: -3,14 (2,592) versus Tag 1410: -2,00 (8,894)].

Sicherheit

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens		
Sicherheit: Hospitalisierunge	II		T		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,43 [0,266; 0,705] vs. 0,17 [0,119; 0,252] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio = 0,40 [0,214; 0,747] p = 0,0041	Es zeigte sich eine signifikant geringere Hospitalisierungsrate unter früher Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich		
Sicherheit: Schwerwiegende	Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse				
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,12 [0,066; 0,230] vs. 0,04 [0,025; 0,080] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio = 0,36 [0,165; 0,806] p = 0,0126	Es zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich		

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 115 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	81,0 [75,6; NA] vs. 135,9 [86,7; 177,6] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,82 [0,684; 0,978] p = 0,0274	Es dauerte signifikant länger bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 116 von 663

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen. BSC = Best-Supportive-Care, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT, NA = not available

Häufigkeit von Hospitalisierungen

Es zeigte sich eine signifikant geringere Rate an Hospitalisierungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe (p = 0.0041). Es ergibt sich ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.**

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

Für die Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer frühen Nusinersen-Gabe vor. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe.

In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen eine statistisch signifikant geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen bei einer frühen Nusinersen-Gabe (p = 0.0126).

Dies geht ebenfalls mit einem signifikant späteren Auftreten dieser Ereignisse bei einer frühen Nusinersen-Gabe einher (HR = 0.82, p = 0.0274). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Die adjustierte Jahresrate konnte auch unter später Nusinersen-Behandlung stark gesenkt werden und bestätigt die Notwendigkeit der Behandlung dieser Typ 2 SMA-Patienten mit Nusinersen (RCT-Phase BSC: 0,32 [0,132; 0,750] (Modul 4 A.2) vs. SHINE-Phase späte Nusinersen-Gabe: 0,12 [0,066; 0,230]).

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

Stand: 01.12.2020

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Dimension Endpunkt	Nusinersen-Gabe $(N = 73)^1$		
Епаринкі	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit: UEs nach SOC			
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	25 vs. 7 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,27 [0,096; 0,763] p = 0,0135	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Augenerkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97 vs. 84 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,86 [0,769; 0,973] p = 0,0159	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Sicherheit: UEs nach PT			,
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	16 vs. 1 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,09 [0,011; 0,711] p = 0,0228	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden ein Ekzem.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	38 vs. 16 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,43 [0,218; 0,857] p = 0,0163	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an einer Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 118 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	69 vs. 36 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,53 [0,363; 0,777] p = 0,0011	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an einer Infektion der oberen Atemwege.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Gewicht erhöht	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe zeigten ein erhöhtes Gewicht.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	71,1 [18,1; 79,1] vs. 118,1 [72,6; 153,4] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,86 [0,752; 0,983] p = 0,0272	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Nasopharyngitis bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; 127,9] vs. 147,3 [123,9; 198,6] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,69 [0,567; 0,846] p = 0,0003	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Seite 119 von 663 Nusinersen (Spinraza[®])

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

UEs nach Systemorganklasse (SOC)

Hinsichtlich des Auftretens von UEs der SOC Augenerkrankungen zeigten sich erhebliche Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe. Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko um 73 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0135, Tabelle 4-27).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten lediglich bei 84 % gegenüber 97 % der Typ 2 SMA-Patienten unter früher Nusinersen-Gabe auf (p = 0,0159).

UEs nach Preferred Term (PT)

Ekzeme traten in erheblichem Maße geringer unter früher Nusinersen-Gabe auf (p = 0.0228). Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Bezüglich einer Pneumonie zeigten Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe ein 57 % geringeres Risiko, daran zu erkranken als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0163, Tabelle 4-27). Die Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonie war zudem signifikant verlängert (p = 0.0003). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Auch bei Infektionen der oberen Atemwege war das Risiko bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0011) um 47 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Ein erhöhtes Gewicht findet sich vermehrt bei Typ 2 SMA-Patienten unter später Nusinersen-Gabe (p = 0.0409). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Eine Nasopharyngitis trat zeitlich später bei früh therapierten Typ 2 SMA-Patienten auf (p = 0.0272).

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt Sicherheit: UEs gemäß Schweiter	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs	94 vs. 78 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,84 [0,720; 0,971] p = 0,0188	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten UEs.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs	94 vs. 78 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,84 [0,720; 0,971] p = 0,0188	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren UEs.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Sicherheit: UEs gemäß Schw	eregrad nach SOC		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	25 vs. 7 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,27 [0,096; 0,763] p = 0,0135	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an milden Augenerkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97 vs. 81 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,84 [0,738; 0,950] p = 0,0058	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an milden Infektionen und parasitären Erkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 121 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	16 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,04 [0,002; 0,703] p = 0,0277	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten UEs durch Untersuchungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	25 vs. 9 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,38 [0,150; 0,955] p = 0,0396	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten Erkrankungen des Nervensystems.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitären Erkrankungen	69 vs. 49 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,71 [0,508; 0,985] p = 0,0404	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren UEs durch Infektionen und parasitären Erkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	16 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,04 [0,002; 0,703] p = 0,0277	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren UEs durch Untersuchungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 122 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 vs. 45 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,68 [0,476; 0,971] p = 0,0339	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, des Bindegewebes und Knochen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	28 vs. 9 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,34 [0,137; 0,824] p = 0,0172	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schw	eregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	16 vs. 1 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,09 [0,011; 0,711] p = 0,0228	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden ein mildes Ekzem.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	56 vs. 34 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,60 [0,386; 0,934] p = 0,0237	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine milde Infektion der oberen Atemwege.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 123 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Obstipation.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	16 vs. 3 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Nasopharyngitis.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	28 vs. 9 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,34 [0,137; 0,824] p = 0,0172	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Schlafapnoe-Syndrom	16 vs. 3 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Schlafapnoe-Syndrom.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 124 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	34 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,24 [0,096; 0,583] p = 0,0017	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate Infektion der oberen Atemwege.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Gelenkkontraktur	140,3 [123,1; NA] vs. 160,6 [67,0; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,60 [0,389; 0,937] p = 0,0243	Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Gelenkkontraktur bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; NA] vs. 148,6 [128,3; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,65 [0,502; 0,846] p = 0,0013	Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Skoliose	130,3 [98,6; NA] vs. 152,3 [129,6; 179,3] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,80 [0,657; 0,979] p = 0,0305	Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten Skoliose bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Obstipation.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 125 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	16 vs. 3 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Nasopharyngitis.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	34 vs. 9 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,28 [0,117; 0,645] p = 0,0030	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Schlafapnoe-Syndrom	16 vs. 3 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden ein moderates oder schweres Schlafapnoe-Syndrom.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	34 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,24 [0,096; 0,583] p = 0,0017	Signifikant weniger Typ 2 SMA-Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine moderate oder schwere Infektion der oberen Atemwege.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 126 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Gelenkkontraktur	140,3 [123,1; NA] vs. 156,9 [67,0; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,71 [0,507; 0,989] p = 0,0428	Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Gelenkkontraktur bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; NA] vs. 148,6 [128,3; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,71 [0,567; 0,882] p = 0,0022	Es zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer moderaten oder schweren Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 127 von 663

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

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

UEs gemäß Schweregrad

Moderate bzw. moderate oder schwere UEs traten signifikant weniger bei Typ 2 SMA-Patienten unter früher Nusinersen-Therapie auf.

UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Hinsichtlich des Auftretens von UEs gemäß Schweregrad nach SOC zeigten früh Nusinersenbehandelte Typ 2 SMA-Patienten ein $66\,\%$ geringeres Risiko für Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich zu spät behandelten Typ 2 SMA-Patienten (p = 0,0172, Tabelle 4-28). Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Bei der SOC milde Augenerkrankungen und moderate UEs bei Untersuchungen war das Risiko bei Typ 2 SMA-Patienten mit einer früher Nusinersen-Gabe jeweils um 73 % bzw. 99,96 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0135 bzw. 0,0277, Tabelle 4-28). Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe für abgeleitet.

UEs gemäß Schweregrad nach PT

Bei Typ 2 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko für ein mildes Ekzem um 99,91 % und für moderate bzw. moderater oder schwere Infektionen der oberen Atemwege um 76 % geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0228 bzw. 0,0017, Tabelle 4-28). Moderate oder schwere Pneumonien traten mit einem 72 % geringeren Risiko unter früher Nusinersen-Therapie auf (p = 0,0030). Es wird ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe war das Risiko für moderate bzw. moderate oder schwere Obstipation, moderate bzw. moderate oder schwere Nasopharyngitis, moderate Pneumonie, moderate bzw. moderate oder schwere Schlafapnoe signifikant geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe. Es wird ein Anhaltspunkt auf einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet. Auch die Zeit bis zum Auftreten einer moderaten bzw. moderaten oder schweren Pneumonie war bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant verlängert.

Auch bei späterem Behandlungsbeginn haben Typ 2 SMA-Patienten mit späterem Krankheitsbeginn deutliche Vorteile einer Nusinersen-Behandlung. Dies zeigt sich an der Verbesserung der Motorik gemessen anhand des HFMSE und RULM.

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 2 SMA – Sicherheit (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt Sicherheit: SUEs nach SOC	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 vs. 23 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,53 [0,296; 0,931] p = 0,0276	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70,3 [53,9; NA] vs. 157,3 [95,1; 177,6] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,76 [0,644; 0,893] p = 0,0009	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: SUEs nach PT			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	28 vs. 8 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 0,29 [0,112; 0,743] p = 0,0100	Signifikant weniger Typ 2 SMA- Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe erleiden eine schwerwiegende Pneumonie.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 129 von 663

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	81,0 [75,6; NA] vs. 149,3 [135,9; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,61 [0,443; 0,827] p = 0,0016	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Pneumonie bei einer frühen Nusinersen-Gabe	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinovirusinfektion	109,9 [86,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,57 [0,570; 0,570] p < 0,0001	Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden Rhinovirusinfektion bei einer frühen Nusinersen-Gabe	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Stand: 01.12.2020

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 130 von 663

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

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

SUEs nach SOC

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe traten weniger und später schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf als bei einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0.0276; p = 0.0009). Es wird jeweils ein Anhaltspunkt auf einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Unter später behandelten Typ 2 SMA-Patienten treten zu Anfang innerhalb der RCT-Phase viele Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (Anhang 4-G). Dies stabilisiert sich nach der Behandlung innerhalb der SHINE-Studie und zeigt den Vorteil einer Nusinersen-Behandlung, unabhängig vom Therapiestart.

SUEs nach PT

Früh behandelte Typ 2 SMA-Patienten erlitten weniger und später eine schwerwiegende Pneumonie als spät behandelte Typ 2 SMA-Patienten (p = 0,0100; p = 0,0016). Es wird ein **Anhaltspunkt auf einen erheblichen und einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Es zeigt sich ebenfalls nach Nusinersen-Behandlung in der SHINE-Phase auch bei später behandelten Typ 2 SMA-Patienten eine Stabilisierung des Pneumonie-Aufkommens (Anhang 4-G).

Sensitivitätsanalysen

Für die vorliegende Studie SHINE waren keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA-Patienten)

Auch Typ 2 SMA-Patienten haben einen signifikanten Nutzen von einer langfristigen Nusinersen-Therapie. Auch wenn die Therapie – wie in der SHINE-Studie – aufgrund des RCT-Studiendesigns und der Behandlung erst innerhalb der SHINE-Phase spät begonnen wird, zeigt eine Therapie mit Nusinersen ebenfalls signifikante Vorteile gemessen anhand des HFMSE und RULM oder geringen Raten an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen. Die mit Nusinersen erreichten Vorteile sind jedoch umso größer, je früher mit einer Nusinersen-Gabe begonnen wird. In der Auswertung zeigte sich langfristig auch in der Typ 2 SMA-Population ein Vorteil für die frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe. Der Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-30: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH Typ 2 SMA)

CHERISH Typ 2 SMA (RCT-Phase)	SHINE-CHERISH Typ 2 SMA
Vorteile einer Nusinersen-Gabe	Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe
 Morbidität: Motorik Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, Größere Häufigkeit neuer motorischer 	 Morbidität: Motorik Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, Größere Häufigkeit neuer motorischer
Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,	Meilensteine pro Patient, Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
 Gesundheitsbezogene Lebensqualität Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Schule/Kindergarten, PedsQL 4.0), Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Gesamtscore PedsQL 4.0), Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Neuromuskuläre Erkrankung, PedsQL 3.0), Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 2, 3 und 4: Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung), 	Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 1: Sitzen/Spielen, Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung)
 Sicherheit Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, 	Geringere Rate an Hospitalisierungen, Geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen,

Stand: 01.12.2020

CHERISH Typ 2 SMA (RCT-Phase) SHINE-CHERISH Typ 2 SMA Verringerte Anzahl an Gelenkkontrakturen, Geringere Anzahl an Patienten mit (milden) Augenerkrankungen, Verringerte Anzahl an (schwerwiegenden) Geringere Anzahl an Patienten mit moderaten Pneumonien, bzw. moderaten oder schweren UEs bei der Verlängerte Zeit bis (schwerwiegende) Untersuchung. Pneumonien, Geringere Anzahl an Patienten moderaten Verringerte Anzahl an schwerwiegenden oder schweren Erkrankungen des Infektionen und parasitären Erkrankungen, Nervensystems, Verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden Geringere Anzahl an Patienten mit mildem Infektionen und parasitären Erkrankungen. Ekzem, Geringere Anzahl an Patienten mit milder bzw. moderater bzw. moderater oder schwerer Infektion der oberen Atemwege, Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Obstipation, Geringere Anzahl an Patienten mit moderater Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten moderater bzw. moderater oder schwerer Pneumonie. Geringere Anzahl an Patienten mit moderatem bzw. moderatem oder schwerem Schlafapnoe-Syndrom Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Nasopharyngitis Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie. Nachteile einer Nusinersen-Gabe Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe Lebensqualität Kein Schaden Geringere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Kommunikation, PedsQL 3.0) ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith

Nusinersen führte auch langfristig zu einer Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HFMSE, RULM und den WHO-Meilensteinen (Tabelle 4-30). Für eine frühe Nusinersen-Gabe ergibt sich daher langfristig ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Typ 2 SMA-Patienten. Damit zeigte sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper

Limb Module, UE = unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Stand: 01.12.2020

4.1.5 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: SHINE-CHERISH-Studie (Typ 3 SMA-Patienten)

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum einschließlich RCT und SHINE-Phase der CHERISH-Typ 3 SMA-Patienten erfolgt in Tabelle 4-31.

Patienten unter früher Nusinersen-Gabe wurden im Mittel 2,8 Jahre (1016,4 Tage, SD: 0,2 Jahre/81,88Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-93). Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag innerhalb der SHINE-Studie 7,8 Jahre alt (2883,6 Tage, SD: 1,5 Jahre/544,37 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 9,6 Dosen Nusinersen (SD: 0,70) (Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95).

Patienten unter später Nusinersen-Gabe wurden ebenfalls im Mittel 3,0 Jahre (1096,0 Tage, SD: 0,2 Jahre/85,68 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-93). Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 8,4 Jahre alt (3070,7 Tage, SD: 1,9 Jahre/708,91 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 10,2 Dosen Nusinersen (SD: 0,63) (Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95).

Mortalität

Kein Typ 3 SMA-Patienten verstarb während der RCT- oder SHINE-Phase der CHERISH-Studie.

Nusinersen (Spinraza[®])

Morbidität

Motorische Fähigkeiten und Funktionen

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH Typ 3 SMA – Morbidität: motorischen Fähigkeiten

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 10) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 10) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik			
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 10 vs. 80 (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 8,00 [1,215; 52,693] p = 0,0306 Zu Tag 930 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 30 vs. 70¹ (% Patienten) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe RR: 2,33 [0,833; 6,536] p = 0,1069	Bis Tag 350 zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des HFMSE bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Danach ist der Effekt immer noch vorhanden, aber nicht mehr signifikant.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum HFMSE-Responder	183,7 [13,0; NA] vs. 18,9 [12,9; 38,1] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,38 [1,066; 1,798] p = 0,0146	Frühe Nusinersen-behandelte Typ 3 SMA-Patienten erreichten ca. 165 Wochen schneller eine Response im HFMSE als spät Nusinersen-behandelte Typ 3 SMA-Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 135 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 10) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 10) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] -0,70 (4,322) vs. 5,40 (3,978) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 4,46 [0,773; 8,151] p = 0,0210 Hedges' g ² : 1,41 [0,404; 2,409] Zu Tag 930 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 0,30 (7,818) vs. 8,90 (7,310) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 5,03 [-0,029; 10,080] p = 0,0512 Hedges' g: 1,09 [0,134; 2,042]	Klinisch relevante Verbesserung des HFMSE-Scores zu Tag 350 bei einer frühen Nusinersen-Gabe. Auch langfristig bleibt der Effekt nummerisch bestehen.	Zu Tag 350 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich Zu Tag 930 Kein Zusatznutzen belegbar
Zeit bis zum Erreichen eines neuen Meilensteins gemäß WHO	NA [13,1; NA] vs. 115,7 [24,1; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 1,53 [1,006; 2,340] p = 0,0468	Typ 3 SMA-Patienten erreichten bei einer frühen Nusinersen-Gabe auch früher neue motorische Meilensteine gemäß WHO.	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 136 von 663

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 10) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 10) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] -0,40 (3,340) vs. 4,40 (3,134) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 4,46 [2,095; 6,827] p = 0,0011 Hedges' g: 1,42 [0,415; 2,424] Zu Tag 690 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 1,40 (3,596) vs. 7,10 (4,909) [MW-Differenz (SD)] Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe LS MD: 5,05 [2,048; 8,059] p = 0,0027 Hedges' g: 1,27 [0,288; 2,249]	Bis Tag 690 zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung im RULM bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Zu Tag 350: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich Zu Tag 1410: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

¹ Die Anzahl der Patienten mit Bewertung nimmt ab, aufgrund der worst-case-imputation kommt es zu einem Rückgang der Responder.

BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, WHO = World Health Organization

Nusinersen (Spinraza®)

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

Zu Tag 350 konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Typ 3 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe hatten eine 8,00-mal höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden als Typ 3 SMA-Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0306) (Tabelle 4-31). Es kann zu Tag 350 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden.

Früh mit Nusinersen behandelte Typ 3 SMA-Patienten wiesen zudem zu Tag 350 eine klinisch relevant größere Veränderung im HFMSE-Score auf als später mit Nusinersen behandelte Typ 3 SMA-Patienten (basierend auf Hedges' g KI: [0,404; 2,409]). Daraus wird ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe abgeleitet.

Typ 3 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten zudem 165 Wochen schneller eine HFMSE-Response als Typ 3 SMA-Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (HR = 1,38; p = 0,0146). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Die Chance eine Response bei neuen motorischen Meilensteinen gemäß WHO zu erreichen, war bei einer frühen Nusinersen-Gabe 1,53-mal höher als unter einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0468). Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer Nusinersen-Gabe** abgeleitet.

Bei der Veränderung zu Baseline zeigten Typ 3 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe bis Tag 350 eine klinisch relevante Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Typ 3 SMA-Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g (95 %-KI): 1,42 [0,415; 2,424], Tabelle 4-31). Es kann ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe** abgeleitet werden. An Tag 690 bestand bei der Verbesserung des RULM-Scores zu Baseline bei Typ 3 SMA-Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe ein weiterhin klinisch relevanter Unterschied zu einer späten Nusinersen-Gabe (Hedges' g (95 %-KI): 1,27 [0,288; 2,249]). Daraus wird ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen für die frühe Nusinersen-Gabe** abgeleitet. Zu späteren Messzeitpunkten verbesserten sich auch die später behandelten Typ 3 SMA-Patienten in einem Maße, dass der Unterschied zu früher behandelten Typ 3 SMA-Patienten abnahm und keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden konnten. Dies zeigte sich an stetig steigenden Mittelwertverbesserung über die Zeit (Tag 92: MW-Differenz von 2,20; SD: 2,898 bis Tag 1650 MW-Differenz von 8,00; SD: 4,359) (Anhang 4-G).

Lebensqualität und Sicherheit

In Bezug auf die Lebensqualität und Sicherheit ergaben sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen früher oder später Nusinersen-Therapie. Die vollständigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G beigefügt.

Sensitivitätsanalysen

Für die vorliegende Studie SHINE waren keine Sensitivitätsanalysen a priori geplant.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA-Patienten)

Auch Typ 3 SMA-Patienten haben einen signifikanten Nutzen von einer langfristigen Nusinersen-Therapie. Wird bei diesen Typ 3 SMA-Patienten die Therapie zudem – wie in der SHINE-Studie – aufgrund des RCT-Studiendesigns und der Behandlung erst innerhalb der SHINE-Phase spät begonnen, zeigt die Behandlung mit Nusinersen ebenfalls signifikante Vorteile gemessen anhand des HFMSE, WHO-Meilensteinen und RULM. Die mit Nusinersen erreichten Vorteile sind umso größer, je früher mit einer Nusinersen-Gabe begonnen wird. In der Auswertung zeigte sich auch langfristig in der Typ 3 SMA -Population ein Vorteil für die frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe. Der Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe basiert auf signifikanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Vorteile und Nachteile einer Nusinersen-Gabe (RCT-Phase) und frühen Nusinersen-Gabe (SHINE-CHERISH Typ 3 SMA)

CHERISH Typ 3 SMA (RCT-Phase)	SHINE-CHERISH Typ 3 SMA	
Vorteile einer Nusinersen-Gabe	Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe	
Morbidität: Motorik	Morbidität: Motorik	
 Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline, 	 Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, Erhöhte Anzahl an Motorischer Meilenstein-Responder gemäß WHO, Verkürzte Zeit bis zu motorischen Meilenstein-Responder gemäß WHO, Größere Verbesserung des RULM-Scores im 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Vergleich zu Baseline, Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
 Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Körperlicher Bereich, PedsQL 4.0), Größere Verbesserung des ACEND-Scores 	Keine signifikanten Effekte	
im Vergleich zu Baseline (Domäne 4: Fortbewegung),		
Sicherheit	Sicherheit	
Keine signifikanten Effekte	Keine signifikanten Effekte	
Nachteile einer Nusinersen-Gabe	Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe	
Sicherheit • Verkürzte Zeit bis zum Eintreten eines (milden) UEs	Keine signifikanten Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe	

CHERISH Typ 3 SMA (RCT-Phase)

SHINE-CHERISH Typ 3 SMA

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

Nusinersen führte auch langfristig zu einer Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HFMSE, RULM und den WHO-Meilensteinen (Tabelle 4-32). Für eine frühe Nusinersen-Gabe ergibt sich daher langfristig ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit später einsetzender SMA. Damit zeigte sich eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

4.1.6 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Methodik der CS12-Studie

Innerhalb der CS12-Studie wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Nusinersen in einer 12-mg-Dosis bei Patienten mit SMA untersucht. Die Patienten hatten zuvor an den Studien CS2 bzw. CS10 teilgenommen. Zum Einschluss in Studie CS2 mussten die Patienten die klinischen Symptome einer SMA zeigen und 2 bis 15 Jahre alt sein. Patienten der CS10-Studie nahmen bereits an der CS1-Studie teil. Hier mussten die Patienten zum Einschluss die klinischen Symptome einer SMA zeigen und 2 bis 14 Jahre alt sein.

Innerhalb der CS12-Studie bestand eine 28-tägige Screeningphase und eine anschließende 18-monatige Behandlungs- und 6,5-monatige Follow-up-Phase. Die Dosis von Nusinersen wurde an den Studientagen 1, 169, 351 und 533 mittels LP verabreicht. Die Follow-up-Phase begann nach der letzten Nusinersen-Gabe und dauerte bis Tag 715. Die gesamte Studiendauer pro Studienteilnehmer betrug ca. 2 Jahre. Die Studie wurde an vier Zentren in den USA durchgeführt.

Die vorgelegte Analyse beinhaltet die Bewertung von 44 Patienten. Für jeden Patienten wurden die patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit erfasst.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von Nusinersen bei SMA-Patienten der Studie CS12 aus der Langzeitstudie SHINE erfolgt in Tabelle 4-33 bis Tabelle 4-36.

Patienten der CS12-Studie wurden im Mittel 3,1 Jahre (1122,6 Tage, SD: 0,5 Jahre/189,99 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-97). Zuvor wurden sie im Mittel 1,4 Jahre (514 Tage, SD: 0,3 Jahre/93 Tage) innerhalb der Studie CS12 beobachtet [22]. Patienten der Studie CS12 nahmen bereits an den Studien CS1, CS2 bzw. CS10 teil. Dies ergibt ca. 4,5 Jahre Beobachtungszeitraum (exklusive der Phase in CS1, CS2 bzw. CS10). Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 13,9 Jahre alt (5078,9 Tage, SD: 4,3 Jahre/1571,46 Tage) und erhielten im Mittel 8,5 Dosen Nusinersen (SD: 1,56) (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99).

Mortalität

In der Studie CS12 ist kein Patient verstorben.

Morbidität

Tabelle 4-33: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Morbidität: Motorik

CHINE CC12	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
HFMSE-Responder		
Zu Tag 2490		
n (%)	21 (45)	
Ja (%) Nein (%)	17 83	
Veränderung des HFMSE zu Baseline		
Zu Tag 2490		
n (%)	21 (45)	
MW (SD)	0,14 (10,641)	
RULM-Score (SHINE-CS12 Phase)		
Tag 2490		
n (%)	17 (36)	
MW (SD)	28,59 (7,306)	
6MWT		
Zu Tag 1770		
n (%)	12 (26)	
MW (SD)	95,83 (55,638)	
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil u diese abzubrechen.	nd 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie	
6MWT = 6-Minute Walk Test, HFMSE = Hammersm ITT = Intention-to-treat, MW = Mittelwert, n = Anzah	l der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der	

Zu Tag 2490 waren 17 % der früh mit Nusinersen behandelte Patienten HFMSE-Responder. Im Vergleich zu Baseline betrug der Mittelwert (SD) 0,14 (10,641) beim HFMSE (zu Tag 2490).

Patienten in der ITT Population, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation

Während in der Indexstudie CHERISH der RULM verwendet wurde, fand der ULM-Score für Patienten innerhalb der Indexstudie CS12 Anwendung. Der geringe dynamische Bereich des ULM Scores von 0 bis 18 limitiert dessen Nutzbarkeit über einen längeren Zeitraum. Innerhalb der Studie SHINE wurde daher für alle Patienten der RULM verwendet. Die Umstellung des ULM auf den RULM-Score würde zu einem neuen Baselinewert während der SHINE-Studie führen. Darauf wurde verzichtet. Die RULM-Daten werden nur deskriptiv vorgelegt. Der

Nusinersen (Spinraza[®])

Stand: 01.12.2020

durchschnittliche Gesamtscore des RULM am letzten Tag (Tag 2490) mit mindestens 10 Patienten betrug 28,59 (7,306).

Tabelle 4-34: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Morbidität: gesundheitsbezogene Lebensqualität

SHINE-CS12	Behandlungsgruppen		
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden			
Zu Tag 2010			
n (%)	14 (30)		
MW (SD)	10,38 (12,250)		
Veränderung des ACEND-Scores von	n Baseline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	3,20 (8,841)		
Veränderung des ACEND-Scores von	n Baseline: Domäne 3 – Bewegung		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	9,14 (14,537)		
Veränderung des ACEND-Scores von	n Baseline: Domäne 4 – Fortbewegung		
Zu Tag 2010			
n (%)	14 (30)		
MW (SD)	14,43 (18,434)		
Veränderung des ACEND-Scores von	n Baseline: Domäne 5 – Zeit		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	1,25 (16,057)		
Veränderung des ACEND-Scores zu	Baseline: Domäne 6 – Gefühle		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	11,85 (19,795)		
Veränderung des ACEND-Scores von	n Baseline: Domäne 7 – Finanzielles		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	-2,67 (18,504)		

SHINE-CS12	Behandlungsgruppen
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ITT = Intention-to-treat, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, SD = Standard Deviation

Zu Tag 2010 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung zu Baseline beim ACEND in der Domäne 1 (Essen/Körperpflege/Ankleiden) 10,38 (12,250), in der Domäne 2 (Sitzen/Spielen) 3,20 (8,841), in der Domäne 3 (Bewegung) 9,14 (14,537), in der Domäne 4 (Fortbewegung) 14,43 (18,434), in der Domäne 5 (Zeit) 1,25 (16,057), in der Domäne 6 (Gefühle) 11,85 (19,795) und in der Domäne 7 (Finanzielles) -2,67 (18,504).

Sicherheit

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CS12 – Sicherheit: Hospitalisierungen und schwerwiegende respiratorische Ereignisse

SHINE-CS12	Behandlungsgruppen	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse		
Gesamtzahl an Ereignissen	10	
Patientenjahre	90,52	
Nicht adjustierte Rate	0,11	
Häufigkeit von Hospitalisierungen		
Gesamtzahl an Ereignissen	29	
Patientenjahre	90,52	
Nicht adjustierte Rate	0,32	

Insgesamt traten 10 schwerwiegende respiratorische Ereignisse und 29 Hospitalisierungen in der Studie CS12 auf. Die nicht adjustierte Rate betrug 0,11 und 0,32. Die mediane Zeit (95 %-KI) wurde bei schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen nach 145,3 Wochen (145,3; NA) und bei den Hospitalisierungen nach 255,3 Wochen (116,0; 287,0) erreicht.

Bei allen Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die häufigsten UEs nach SOC (unabhängig vom Schweregrad) waren: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (91 %), Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (91 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (89 %).

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population

Die häufigsten UE (unabhängig vom Schweregrad) nach PT waren: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (72 %), Kopfschmerzen (64 %) und Infektion der oberen Atemwege (62 %).

Nach Schweregrad zeigten sich bei allen Patienten mindestens ein mildes UE, bei 89 % mindestens ein moderates UE, bei 89 % mindestens ein moderates Oder schweres UE und bei 26 % mindestens ein schweres UE. Die häufigsten milden UEs nach SOC waren: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (89 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (87 %), sowie Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (81 %). Die häufigsten moderaten UEs nach SOC waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (57 %), Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (53 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (49 %). Die häufigsten moderaten oder schweren UEs nach SOC waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (57 %), Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (53 %), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (51 %). Schwere UEs nach SOC traten insgesamt selten auf, die häufigsten waren: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (6 %) und Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (6 %).

Die häufigsten milden UEs nach PT waren: Kopfschmerzen (60 %), Post-Lumbalpunktion-Syndrom (53 %) sowie Infektion der oberen Atemwege (53 %). Die häufigsten moderaten UEs nach PT waren: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (28 %), Kopfschmerzen (21 %) und Infektionen der oberen Atemwege (21 %). Die häufigsten moderaten oder schweren UEs nach PT waren: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (28 %), Kopfschmerzen (21 %) und Infektionen der oberen Atemwege (21 %). Insgesamt traten nur zwei PT in mehr als 5 % der Patienten auf, dies waren: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (6 %) und Skoliose (6 %). Die in der Studie CS12 aufgetretenen UEs decken sich mit denjenigen der Studie SHINE-CHERISH.

Tabelle 4-36: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-CS12 – Sicherheit: Therapieabbrüche

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Patienten mit mindestens einem UE das zum Therapieabbruch führte		
n (%) 47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	0 100	
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.		

ITT = Intention-to-treat, UE = unerwünschtes Ereignis, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl

Bei 34 % der Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die häufigsten UEs nach SOC waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (11 %).

Insgesamt traten nur zwei SUEs nach PT in mehr als 5 % der Patienten auf, dies waren: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (6 %) und Skoliose (6 %).

Insgesamt traten ähnliche UEs in der SHINE-CS12-Studie als in den anderen Nusinersen-Studien auf.

Sensitivitätsanalysen

der Patienten in der ITT Population

Es waren a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zur CS12-Studie

Kein Patient verstarb innerhalb der Studie CS12-Studie. Ergebnisse des HFMSE in später einsetzender SMA werden als stabil betrachtet, wenn kleine Fluktuationen auftreten (z. B. innerhalb eines Punkts), während ein Anstieg um mehr als 3 Punkte als klinisch relevant angesehen wird [23]. Innerhalb der SHINE-CS12 führte eine frühe Nusinersen-Gabe zu einer Stabilisierung des HFMSE. Der geringe dynamische Bereich des ULM Scores von 0 bis 18 limitiert dessen Nutzbarkeit über einen längeren Zeitraum, daher wurde innerhalb der SHINE-

Kein Patient brach die Studie aufgrund eines UEs ab (Tabelle 4-36).

Studie der RULM angewandt. Alle bis auf einen Patienten befanden sich zu Beginn der SHINE-Studie bereits am oberen Ende des dynamischen Bereichs des ULM (13 bis 18 Punkte zu Baseline), dennoch war bei den Patienten entweder eine Verbesserung oder eine Stabilisierung des Scores zu beobachten. Die häufigsten UEs nach SOC waren: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Letztere SOC weicht von den Ergebnissen der SHINE-CHERISH ab, diese wird jedoch hauptsächlich durch die explizite Erwähnung des Post-Lumbalpunktion-Syndrom getrieben und ist durch die Verabreichung von Nusinersen mittels Lumbalpunktion ein zu erwartendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC oder PT auf.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn – CHERISH und CS12-Studie

Insgesamt wird der beträchtliche Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn durch die vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt. In der Zusammenfassung der Vor- und Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn zeigte sich, dass bis auf zwei Patienten der SHINE-CHERISH, die Patienten beider Studien überlebten. Die Patienten waren zum aktuellen Datenschnitt 2019 in der SHINE-CHERISH im Mittel ca. 8,2 Jahre alt (2983,8 Tage, SD: 1,6 Jahre/591,91 Tage) bzw. in der SHINE-CS12 13,9 Jahre alt (5078,9 Tage, SD: 4,3 Jahre/1571,46 Tage). Auch in der Veränderung zu Baseline des HFMSE [SHINE-CHERISH (MW-Differenz (SD)): 4, (8,135) zu Tag 1410; SHINE-CS12: 3,16 (8,293) zu Tag 1290] zeigten sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studien. Auch später mit Nusinersen-behandelte Patienten erreichten fast ein ähnliches Niveau an HFMSE-Scores als früh mit Nusinersen-behandelte Patienten und bestätigen den Zusatznutzen der Nusinersen-Therapie in dieser Patientengruppe. Sowohl in der SHINE-CHERISH als auch in der SHINE-CS12 erlitt ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten UEs, welche in ihrem Schweregrad als auch der SOC vergleichbar waren. In beiden Studien brach keiner der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab.

Auch mit der unterstützenden Betrachtung der CS12 ergibt sich daher für eine frühe Nusinersen-Gabe langfristig ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe für Patienten mit später einsetzender SMA. Damit zeigte sich eine moderate Verbesserung der Motorik und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen einer frühen Nusinersen-Gabe gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

4.1.7 EMBRACE-Studie

Insgesamt 20 Patienten der EMBRACE-Studie gingen in die SHINE über. Detaillierte Angaben zu EMBRACE-Patienten aus der randomisierten Phase finden sich in Modul 4 A.1 (für Patienten mit infantiler SMA) und Modul 4 A.2 (für Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn).

Neben der Darstellung der Langzeitsicherheit von Nusinersen kann dadurch, dass alle Patienten mit Nusinersen behandelt werden, ein sinnvoller Vergleich durchgeführt werden, der den Zusatznutzen von Nusinersen unterstreicht. Es werden Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Therapie zeigen. Es werden die Ergebnisse für eine frühe Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und eine späte Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt.

Die Ergebnisse werden für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Zusatznutzen von Nusinersen bei Patienten der Studie EMBRACE in der Langzeitstudie SHINE erfolgt in Tabelle 4-37. Die <u>statistisch signifikanten</u> Ergebnisse der Studie SHINE-EMBRACE werden im Folgenden beschrieben. Alle weiteren Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2 beschrieben und tabellarisch dargestellt.

Patienten unter früher Nusinersen-Gabe wurden im Mittel 1,1 Jahre (401,0 Tage, SD: 0,2 Jahre/60,05 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-101). Zuvor wurden sie im Mittel 959,4 Tage (SD: 70,93, Teil 1 und Teil 2) innerhalb der RCT-Phase bzw. OLE-Phase der Studie EMBRACE beobachtet [24]. Dies ergibt zusammen ca. 3,7 Jahre Beobachtungszeitraum unter durchgängiger Nusinersen-Gabe. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag innerhalb der SHINE-Studie 5,3 Jahre alt (1930,7 Tage, SD: 0,7 Jahre/261,36 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 3,9 Dosen Nusinersen (SD: 0,66) (Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103).

Patienten unter später Nusinersen-Gabe wurden ebenfalls im Mittel 1,1 Jahre (397,5 Tage, SD: 0,06 Jahre/21,79 Tage) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-101). Zuvor wurden sie im Mittel 294,1 Tage (SD: 70,79, Teil 1) und 655,8 Tage (SD: 3,49 Tage, Teil 2) innerhalb der RCT-Phase bzw. OLE-Phase der Studie EMBRACE beobachtet [24]. Dies ergibt zusammen ca. 3,7 Jahre Beobachtungszeitraum. Die Patienten sind zum letzten verfügbaren Studientag der SHINE-Studie 5,8 Jahre alt (2119,2 Tage, SD: 1,3 Jahre/480,56 Tage) und erhielten insgesamt im Mittel 4,0 Dosen Nusinersen (SD: 0,00) (Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103).

Mortalität

Während der Langzeitextensionsphase ist kein Patient welcher zuvor im Rahmen der Indexstudie-EMBRACE behandelt wurde, verstorben. Ein Patient verstarb noch unter BSC-Therapie zum Ende der Indexstudie.

Morbidität

Motorische Fähigkeiten und Funktionen

Es wurden innerhalb der SHINE-EMBRACE keine motorischen Funktionen mehr erhoben.

Sicherheit

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SHINE-EMBRACE – Sicherheit

SHINE-EMBRACE Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 7) vs. Nusinersen (N = 14) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 6) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 14) ¹ Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: Schwerwiegende re	spiratorische Ereignisse		
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	1,50 [0,562; 4,016] vs. 0,32 [0,127; 0,789] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio = 0,21 [0,049; 0,888] p = 0,0339	Es zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: schwerwiegende Nebenwirkungen $0.75 \le \mathrm{KI_0} < 0.9$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: UEs nach SOC			
Zeit bis zu UEs bei mindestens 10 % in einem Studienarm auftraten nach SOC – Gefäßerkrankungen	132,4 [1,1; NA] vs. NA [191,6; NA] (Median [95 %-KI]) Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe HR: 0,60 [0,396; 0,914] p = 0,0174	Die mediane Zeit wurde in der Gruppe mit einer frühen Nusinersen-Gabe noch nicht erreicht. Es zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten von Gefäßerkrankungen bei einer frühen Nusinersen-Gabe.	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende Nebenwirkungen $0.9 \leq KI_0$ Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringfügig

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

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

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 151 von 663

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

In der Analyse zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen der frühen Nusinersen-Gabe und der späten Nusinersen-Gabe eine statistisch signifikant geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen unter Nusinersen (p = 0.0339).

Später mit Nusinersen-behandelte Patienten zeigen eine Senkung der jährlichen adjustierten Rate von 1,61 [0,304; 8,528] innerhalb der RCT-Phase auf 1,50 [0,562; 4,016] innerhalb der SHINE-Phase.

UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Unter Nusinersen-Therapie verkürzte sich die Zeit bis zu Gefäßerkrankungen (p = 0.0174).

Sensitivitätsanalysen

Es waren a priori keine Sensitivitätsanalysen spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen anhand der Studie SHINE-EMBRACE

Die Interpretation der EMBRACE-Ergebnisse ist aufgrund der Tatsache, dass sowohl Patienten mit infantiler als auch mit später einsetzender SMA in der Studie eingeschlossen waren und aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern differenziert zu betrachten. In den hier betrachteten Sicherheitsendpunkten gibt es signifikante Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe in der Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse und in der verlängerten Zeit bis zum Auftreten von Gefäßerkrankungen. Die Ergebnisse der SHINE-EMBRACE werden aufgrund der sehr heterogenen Studienpopulation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen, unterstützen aber insgesamt den Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen anhand der besten verfügbaren Evidenz für SMA-Patienten der Studie SHINE. Es werden Ergebnisse der einarmigen SHINE-Studie vorgelegt.

Patientenpopulation

Spinraza[®] (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierter SMA [1].

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

Nusinersen (Spinraza[®])

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 [25], 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.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Endpunkt		Auswertungsmethode	
Morta	ılität		
Tod (alle Studien)		Überlebensrate Zeit bis zum Ereignis	
Morb	idität		
	der dauerhafte Beatmung ¹ (ENDEAR, CS3A, RACE)	Anzahl der Patienten mit Ereignis Zeit bis zum Ereignis	
Dauer	haften Beatmung ¹ (ENDEAR, CS3A, EMBRACE)	Anzahl der Patienten mit Ereignis Zeit bis zum Ereignis	
	HINE (Subskala 2) (ENDEAR, CS3A)	Responderanalyse Veränderung zu Baseline Zeit bis zum Ereignis	
	CHOP INTEND (ENDEAR, CS3A)	Responderanalyse Veränderung zu Baseline Zeit bis zum Ereignis	
Motorik	HFMSE (CHERISH, CS12)	Responderanalyse Veränderung zu Baseline Zeit bis zum Ereignis	
Σ	Motorische Meilensteine gemäß WHO (CHERISH)	Veränderung zu Baseline Zeit bis zum Ereignis	
	RULM (CHERISH)	Veränderung zu Baseline	
	RULM (CS12 nur Extensionsphase)	Veränderung über die Zeit ²	
	6MWT (CS12)	Veränderung zu Baseline	
Leben	squalität		
ACEND (CHERISH und CS12)		Veränderung zu Baseline	
Sicher	rheit		
Hospi	talisierungen (alle Studien)	Anzahl der Patienten mit Ereignis	
Hospi	talisierungen (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Zeit bis zum Ereignis	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (alle Studien)		Anzahl der Patienten mit Ereignis	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)		Zeit bis zum Ereignis	
UEs (alle Studien)		Anzahl der Patienten mit Ereignis	
UEs (l	ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Zeit bis zum Ereignis	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs (alle Studien)		Anzahl der Patienten mit Ereignis	

Endpunkt	Auswertungsmethode
Therapieabbrüche aufgrund von UEs (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Zeit bis zum Ereignis
SUEs (alle Studien)	Anzahl der Patienten mit Ereignis
SUEs (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Zeit bis zum Ereignis

¹ ENDEAR: definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie; CS3A: definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung

6MWT = 6-minute walk test, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, (R)ULM = (Revised) Upper Limb Module, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Studientyp

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie SHINE ist eine offene, multinationale, multizentrische, einarmige Phase-III-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.

² Die Umstellung des ULM auf den RULM-Score würde zu einem neunen Baselinewert während der SHINE-Studie führen. Darauf wurde verzichtet. Die RULM-Daten werden demnach nur deskriptiv vorgelegt.

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

Tabelle 4-39: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Patienten mit 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, Extensionsstudien	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen Studien, die in einer Extensionsstudie zusammenlaufen, werden nicht separat erfasst
6	Studiendauer	≥ 24 Monate	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. 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 alle Patienten mit 5q-SMA [1].

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 4-38 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; 26-28].

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. Da für die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit explizit auch nach Extensionsstudien gesucht wird, werden einzelne Studien, die in diesen Extensionsstudien mit allen vorhandenen Daten erfasst sind, nicht separat eingeschlossen.

Studiendauer

Die Studiendauer wurde auf mindestens 24 Monate beschränkt, da bei der vorliegenden Fragestellung Langzeitdaten zur Anwendung von Nusinersen bei SMA-Patienten vorgelegt werden. Die Forderung nach Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit war im G-BA Beschluss von 2017 als Grund für die Befristung genannt [3]. Im Rahmen des Beratungsgespräch am 27.02.2019 beschreibt der G-BA selbst die SHINE-Studie als Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, und -wirksamkeit.

Nusinersen (Spinraza[®])

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, 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 Zulassungsbehörde Auflistung aller Studien. die an die übermittelt (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

einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, Die Durchführung 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.

Nusinersen (Spinraza[®])

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 4-39) sichergestellt.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach Literatur zu oben genannter Fragestellung sind in 4.2.2 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 (www.clinicaltrials.gov), Clinical clinicaltrials.gov EU **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 sowie Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) dem Arzneimittelhttps://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-Informationssystem (AMIS, informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken weiteren 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. Des Weiteren wurden für die identifizierten RCT nach Einträgen mit

Ergebnisberichten in den Datenbanken der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) gesucht. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien und dem Wirkstoff eine Suche durchgeführt. Das Ergebnis dieser Suche ist in Abschnitt (4.3.1.1.4) dokumentiert.

_

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

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.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

Nusinersen (Spinraza[®])

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 SHINE 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 Informations synthese 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

_

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.

bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Langzeitbehandlung von SMA identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die Studie SHINE.

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; 29-35].

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 dieBewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit SMA wird die SHINE-Studie herangezogen.

Patientencharakteristika der Studie SHINE

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

Tabelle 4-40: SHINE-ENDEAR/CS3A – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht
Länder	USA, Italien, Deutschland, Türkei, Australien, Belgien, Kanada, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Korea, Schweden, Japan
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
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Region
Krankheitsvorgeschichte	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, <i>SMN2</i> -Kopienzahl, Vorliegen bestimmter Krankheitsmerkmale (z. B. Verzögerungen der motorischen Entwicklung oder Schluckbeschwerden, etc.)
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	

Tabelle 4-41: SHINE-CHERISH – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht
Länder	USA, Italien, Deutschland, Kanada, Spanien, Frankreich, Hong Kong, Korea, Schweden, Japan
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
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Region
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen, Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	•

Tabelle 4-42: SHINE-CS12 – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demographie	Alter bei der 1. Dosis, Geschlecht
Länder	USA, Italien, Deutschland, Kanada, Spanien, Frankreich, Hong Kong, Korea, Schweden, Japan
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
Geographische Region Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Region	
Krankheitsspezifische Charakteristika	Alter bei Symptombeginn, Erkrankungsdauer, Alter bei Diagnosestellung, Anzahl der Patienten mit motorischen Meilensteinen, Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
SMN2 = Survival of Motor Neuron 2	

Patientenrelevante Endpunkte der Studie SHINE

Tabelle 4-43 stellt eine detaillierte Übersicht über die erhobenen Endpunkte und Messzeitpunkte dar.

Tabelle 4-43: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie SHINE

Endpunkt		Operationalisierung		
Mortalität				
Tod (alle Studien)		Gesamtrate der TodesfälleZeit bis zum Ereignis		
Morbi	dität			
Tod oder dauerhafte Beatmung¹ (ENDEAR, CS3A, EMBRACE) Tod oder dauerhafte Beatmung¹ (ENDEAR, CS3A, EMBRACE) Dauerhafte Beatmung¹		 Anzahl der Patienten mit Ereignis Zeit bis zum Ereignis Anzahl der Patienten mit Ereignis Zeit bis zum Ereignis 		
	HINE (Subskala 2) (ENDEAR, CS3A)	 Responderanalyse Zeit bis zum Erfüllen des Responsekriteriums Veränderung zu Baseline [Gruppe 1A und 1B (ENDEAR): Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818 sowie 1058; Gruppe 4 (CS3A): Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298 sowie 1538] 		
Motorik	CHOP INTEND (ENDEAR, CS3A)	 Responderanalyse Zeit bis zum Erfüllen des Responsekriteriums Veränderung zu Baseline [Gruppe 1A und 1B (ENDEAR): Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058 sowie 1298; Gruppe 4 (CS3A): Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298, 1538, 1778, 2018] 		
	HFMSE (CHERISH, CS12)	 Responderanalyse Zeit bis zum Erfüllen des Responsekriteriums Veränderung zu Baseline [Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650; Gruppe 3 (CS12): Tag 25, 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730] 		

Endpunkt		Operationalisierung
	Motorische Meilensteine gemäß WHO CHERISH)	 Anzahl an Patienten Veränderung zu Baseline [Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650] Zeit bis zum Ereignis
R	ULM (CHERISH und CS12)	Veränderung zu Baseline [Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650] Veränderung über die Zeit ² [Gruppe 3 (CS12): Tag 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730]
61	MWT (CS12)	Veränderung zu Baseline [Gruppe 3 (CS12): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530 ,1770 sowie 2010]
Lebensqu	alität	,
ACEND (CHERISH und CS12)		Veränderung zu Baseline [Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 169, 450, 930, 1170, 1410 sowie 1650]; Gruppe 3 (CS12): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490]
Sicherheit	t	
Hospitalisierungen (alle Studien)		Häufigkeit
Hospitalisierungen (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)		Zeit bis zum Ereignis
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (alle Studien)		Häufigkeit
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)		Zeit bis zum Ereignis
		UEs (total):
UEs (alle Studien)		 Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE Zeit bis zum UE
		Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) nach MedDRA)
		UEs gemäß Schweregrad
		Anzahl der Patienten mit mindestens UE gemäß Schweregrad
		Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad
		Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)

Endpunkt	Operationalisierung
	UEs (total):
	Zeit bis zum UE
UEs (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) nach MedDRA)
	UEs gemäß Schweregrad
	Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad
	 Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)
Therapieabbrüche aufgrund von UEs (alle Studien)	Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen
SUEs (alle Studien)	Anzahl der Patienten mit Ereignis Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)
SUEs (ENDEAR, CHERISH, EMBRACE)	Zeit bis zum Ereignis Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)

¹ ENDEAR: definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie; CS3A: definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung

² Die Umstellung des ULM auf den RULM-Score würde zu einem neuen Baselinewert während der SHINE-Studie führen. Darauf wurde verzichtet. Die RULM-Daten werden demnach nur deskriptiv vorgelegt.

6MWT = 6 minute walk test, CGI-I = Clinical Global Impressions Improvement Scale, 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 Term, RULM = Revised Upper Limb Module, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Mortalität

Überlebensrate und Zeit bis zum Tod

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, Anzahl der Patienten mit dauerhafter Beatmung, Zeit bis 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 [10]. Eine geschwächte Atemmuskulatur ist eine häufige Konsequenz der SMA. Ein Ungleichgewicht zwischen Muskelermüdung und Belastung führt zu respiratorischen Versagen [9]. Muskelschwäche 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 [9]. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit SMA häufig rezidivierende respiratorische Infektionen, die die Muskelschwäche verstärken können [10]. Eine akute Infektion führt zu einer erhöhten Belastung der Atmung, erhöhter Muskelschwäche und ineffektiver Sekretbeseitigung. Letztendlich kommt es hierbei zu einer Dekompensation der Atmung und der Notwendigkeit einer unterstützenden Beatmung [10].

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

Die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage (ENDEAR) bzw. 14 Tage (CS3A) bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie wurde durch in der ENDEAR innerhalb der Indexstudie durch ein zentrales, unabhängiges Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee, EAC) über den gesamten Studienzeitraum bestimmt.

Alle neuen Endpunkte in Bezug auf die dauerhafte Beatmung, die während der SHINE-Studie oder in der Zeitspanne zwischen Indexstudien und SHINE-Studie erreicht wurden, wurden intern von Biogen-Medizinern bewertet. Die Endpunkte, die in der Indexstudie vom EAC für Studie ENDEAR und vom Prüfarzt für Studie CS3A als erfüllt bewertet wurden, wurden beibehalten und nicht neu bewertet.

Patientenrelevanz: Die Notwendigkeit einer Beatmung wurde in der ENDEAR-Studie über den gesamten Studienzeitraum durch das EAC beurteilt und im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [26]. Die Zeit bis zum Tod wurde ebenfalls über

Nusinersen (Spinraza[®])

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. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung

Laut Gregoretti et al. (2013) überleben nur 1,3 % der Kinder mit infantiler SMA länger als 24 Monate ohne respiratorische Unterstützung [36]. Zwischen verschiedenen Studien variiert das mediane Todesalter von 5,8 bis 7,4 Monaten [36-38]. Eine dauerhafte Beatmung würde in diesem Zusammenhang das frühzeitige Versterben verhindern. Demnach stellt der Endpunkt Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Anzahl der HINE-Responder, Zeit bis zum 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 [39; 40]. 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) [40]. 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 für die Gruppe 1A und 1B (ENDEAR) an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818 sowie 1058 statt. Für die Gruppe 4 (CS3A) waren dies Screening (entspricht Baseline) und: Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298 sowie Tag 1538. Im Falle dieser Studie wurden die Baselinewerte während der Screening-Phase (der Indexphase) 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. Die Kriterien in den

Nusinersen (Spinraza[®])

Studien CS3A und ENDEAR waren unterschiedlich. Für die Analysen in Studie SHINE wurde die aus der Studie ENDEAR verwendet.

Patientenrelevanz: Eine Validierung des HINE erfolgte durch die natürliche Verlaufsstudie von De Sanctis et al. im Jahr 2016 [41]. 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. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Anzahl der CHOP INTEND-Responder, Zeit bis zum CHOP INTEND Responder und Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline

Der CHOP INTEND beinhaltet die Beurteilung der motorischen Funktion bei Patienten mit infantiler SMA anhand von 16 verschiedenen Items. Es wird einerseits durch Beobachtung (aktive Bewegungen) und andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten beurteilt. Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [42].

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 [11]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte als klinisch relevant angesehen. Eine Erhöhung von ≥ 4 Punkten im Gesamtscore befindet sich außerhalb des Bereichs der Testvariabilität [42; 43]. Eine Erhebung des CHOP INTEND fand für Gruppe 1A und 1B (ENDEAR) zu Screening (entspricht Baseline) an Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058 sowie 1298 statt. Für die Gruppe 4 (CS3A) waren dies Screening (entspricht Baseline), Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298, 1538, 1778, 2018 sowie 2258.

<u>Patientenrelevanz</u>: 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 [26; 43]. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder, Veränderung des HFMSE zu Baseline

Der HFMSE besteht aus der Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) und 13 zusätzlichen Items. Der modifizierte (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded) HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts anhand von 33 Items bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [16]. 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 [44; 45]. 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 [16; 17; 46-48]. Eine Erhebung des HFMSE fand für die Gruppe 2A und 2B (CHERISH) zu Screening (entspricht Baseline) und an Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650 statt. Für die Gruppe 3 (CS12) waren dies Screening (entspricht Baseline), Tag 25, 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730.

<u>Patientenrelevanz:</u> 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 [26]. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilensteinen gemäß WHO, Zeit bis zum Erreichen eines neuen Meilensteins gemäß WHO, Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO

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. Eine Erhebung der motorischen Meilensteine gemäß WHO fand für die Gruppe 2A und 2B (CHERISH) zu Screening (entspricht Baseline) und an Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650 statt.

<u>Patientenrelevanz:</u> Die körperliche Funktionalität wie beispielsweise unabhängiges Sitzen, Stehen oder Gehen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als patientenrelevant aufgeführt [26]. 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.

Veränderung des RULM zu Baseline

Der Revised Upper Limb Module (RULM) ist eine weiter entwickelte Version des Upper Limb Module (ULM) und wurde entwickelt, um die Bewegungsleistung der oberen Gliedmaßen bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zu untersuchen. Die neun Fragen des ULM sind Bestandteil des RULM. Die Skala zielt darauf ab, die Leistung der Schulter-, Ellenbogen-, Handgelenk- und Handfunktion zu messen. Die Aktivitäten zur Messung der Bewegungsleistung (Muskelstärke, Reifeentwicklung, Kontrakturen, posturale

Nusinersen (Spinraza[®])

Einschränkungen) beziehen sich auf die funktionalen Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Diese umfassen z. B. Aktivitäten wie ein Glas zum Mund zu heben, eine Münze zu nehmen und sie in ein Gefäß zu legen oder den Deckel eines Gefäßes zu entfernen. Jedes der 20 Items wird auf einer 3-Punkte-Skala bewertet. Hierbei gilt 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = andere Variante, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Ausnahmen sind Item A und I. Item A beurteilt das Heben der Hände und Arme so hoch es dem Patienten möglich ist und wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet. Item I ist das Öffnen einer Frischhaltedose und wird anhand einer 2-Punkte-Skala bewertet. Die Gesamtpunktzahl von 0 – 37 ergibt sich aus der Addition der Punkte von 19 Items, Item A dient nur der Klassifikation der Funktionalität und geht nicht in die Gesamtpunktezahl mit ein. Der RULM weist eine hohe Reliabilität und Validität bei SMA-Patienten auf [49]. Der RULM-Test wurde bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt und validiert [49]. Der RULM-Score wurde für die CHERISH-Studie für den gesamten Beobachtungszeitraum (Index + SHINE) und der ULM-Score für die Indexstudie der CS12 verwendet. Im Rahmen der SHINE-Studie wurde für CS12-Patienten nur der RULM-Score erhoben (SHINE-Periode ohne die Indexstudie). Die Erhebung des RULM fand für die Gruppe 2A und 2B (CHERISH) zu Screening (entspricht Baseline), Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie Tag 1650 statt. Für die Gruppe 3 (CS12) waren dies Tag 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730.

<u>Patientenrelevanz:</u> Der ULM-Test [50] wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als geeignet angesehen, die Armfunktion zu untersuchen [26]. Da die neun Fragen des ULM-Tests Bestandteil des RULM-Tests sind und dieser für nicht gehfähige Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt wurde, ist der RULM-Test eine Weiterentwicklung und damit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen. Zudem sieht der G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Nusinersen den RULM als patientenrelevant an [51].

Veränderung des 6MWT zu Baseline

Der 6MWT dient zur Messung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei ambulanten Patienten. Es ist ein Test, um die Distanz zu messen, die in 6 Minuten auf einer Strecke von 25 m zurückgelegt wurde und bewertet damit eindeutig die Ausdauer, wie sie bereits für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wie Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) [52] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [53]. 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) [54]. 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 [55]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 SMA Patienten und 64 % der Typ 3 SMA Patienten berichtet [56]. Der 6MWT wurde für alle gehfähigen Patienten der Gruppe 3 (CS12) an den folgenden Studientagen erhoben: Screening (entspricht Baseline) und an Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530 ,1770 sowie 2010.

<u>Patientenrelevanz:</u> Der 6MWT wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [57-61]. Die Patientenrelevanz wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2020 bestätigt .

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung des ACEND zu Baseline

Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [21]. Dieses Bewertungsinstrument enthält sieben Domänen – Essen/Körperpflege/Ankleiden, Sitzen/Spielen, Bewegung, Fortbewegung, Zeit, Gefühle und Finanzielles. Die Erhebung des ACEND fand für die Gruppe 2A und 2B (CHERISH) zu Screening (entspricht Baseline) und an Tag 169, 450, 930, 1170, 1410 sowie 1650 statt. Für die Gruppe 3 (CS12) waren dies Screening (entspricht Baseline) und Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730.

<u>Patientenrelevanz:</u> Die Beeinflussung der Eltern bzw. betreuenden Person durch die SMA-Erkrankung des Kindes sind durch die hohe Belastung aufgrund einer intensiven Pflege als patientenrelevant anzusehen. Ca. 90 % der pflegenden Angehörigen leiden an Rückenschmerzen [62]. Zudem erachtet der G-BA in anderen Verfahren wie beispielsweise bei zystischer Fibrose Eltern/Erziehungsberechtigte-Fragebögen als patientenrelevant [63].

Sicherheit

Häufigkeit von Hospitalisierungen und Zeit bis zur Hospitalisierung

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

Patientenrelevanz: Eine Hospitalisierung wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA als patientenrelevant eingestuft [26]. Die Operationalisierung des Endpunktes wurde in allen Studienzentren gleichermaßen umgesetzt und es ist daher nicht von regionalen Effekten auszugehen. Zudem zeigten die in den Modulteilen 4 A.1 und 4 A.2 durchgeführten Subgruppenanalysen für das Merkmal geografische Region in der vorliegenden Nutzenbewertung keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse und Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen

Schwere respiratorische Ereignisse wie beispielsweise Atemstörung, Atemstillstand oder Aspirationspneumonie wurden gemäß der System Organ Class (SOC) für respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen über den gesamten Studienzeitraum erhoben.

Patientenrelevanz: Die hierbei erfassten Ereignisse stellen unerwünschte Ereignisse dar und werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [26]. Im ersten Bewertungsverfahren von Nusinersen 2017 stuft der G-BA diesen Endpunkt als patientenrelevant ein [3].

Anzahl der Patienten mit UEs, Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UEs, Anzahl der Patienten mit SUEs, Zeit bis zum Eintreten von UEs, Zeit bis zum Eintreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs und Zeit bis zum Eintreten von 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 23.0) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

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

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

Nusinersen (Spinraza[®])

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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.

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.

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.

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.

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:

- Alter

- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

A priori war die Subgruppenanalyse nach Krankheitsdauer, Alter bei Symptombeginn und Alter bei der 1. Dosis (jeweils \leq Median und > Median) präspezifiziert.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen erst mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als "Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen" oder "Multiple Treatment Meta-Analysen"

Stand: 01.12.2020

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 metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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 ist¹².

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

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.

_

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.

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

• 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 4-44: 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 4-44 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.4 entsprechend "nicht zutreffend" angegeben. Der Modulteil 4 A.4 enthält Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 "Weitere Untersuchungen".

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-44 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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-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.

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 4-44) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Nusinersen (Spinraza[®])

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

Tabelle 4-46: 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 4-46 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 4-44) 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 4-47: 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)		
<studie 1=""></studie>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10- 01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja		
a: Quellen au	a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-47 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 4-48: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Stud	ienkategorie		Ve	erfügbare Quellen ^a	
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
		<u> </u>	•			•
	_		•		_	

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 4-49: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, ach,="" cross-="" doppelblind="" einf="" etc.="" offen,="" over="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristi="" ka,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Intervention en (Zahl der randomisier ten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtu="" ng="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführ ung	Primärer Endpunkt; patientenrelev ante sekundäre Endpunkte

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.

Tabelle 4-51: 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=""></studie>				
<gruppe 1=""> <gruppe 2=""></gruppe></gruppe>				

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

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

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

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

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	gs-		Verblindu	ng	ge		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
<studie 1=""></studie>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja <br="">nein></ja>	<hoch niedrig=""></hoch>

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 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 **Endpunkt XXX** – **RCT**

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

- 5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- 6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
- 7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

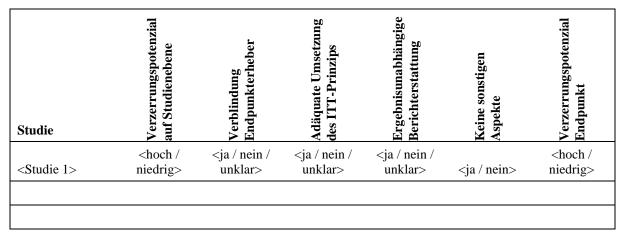
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stand: 01.12.2020

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 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<studie 1=""></studie>	

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 4-1: 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.

¹⁶ unbesetzt	
Nusinersen (Spinraza®)	Seite 194 von 663

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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 -57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<effektmo- difikator-a></effektmo- 	<effektmo- difikator-b></effektmo- 	<effektmo- difikator-c></effektmo- 	<effektmo- difikator-d></effektmo- 	
Gesamtmortalitä	it						
<studie 1=""></studie>	•	•	•	0	0	0	
<studie 2=""></studie>	•	•	0	n.d.	n.d.	n.d.	
<endpunkt 2=""></endpunkt>							
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 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 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für «Studie» und «Effektmodifikator»

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<effektmo- difikator-a></effektmo- 	<effektmo- difikator-b></effektmo- 	<effektmo- difikator-c></effektmo- 	<effektmo- difikator-d></effektmo-
Gesamtmortalit	ät					
<studie 1=""></studie>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<studie 2=""></studie>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<endpunkt 2=""></endpunkt>						
k.A.: keine Anga	ibe.					

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-

Nusinersen (Spinraza[®])

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 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	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 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
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.

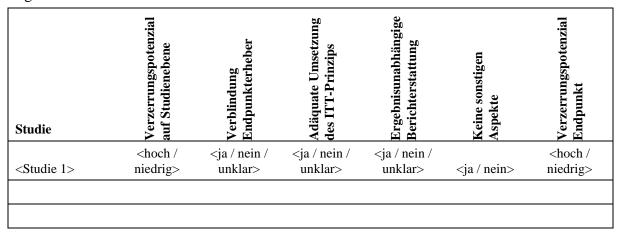
Tabelle 4-61: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche



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 4-63: 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=""></studie>	

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 Ausmaβ 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 4.3.1.3.2.

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	lität der	keit der . adäquate gung von relevanten	Verb	indung	ngige g	Aspekte
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vol prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen 1
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein<br="">/ unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>

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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	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.

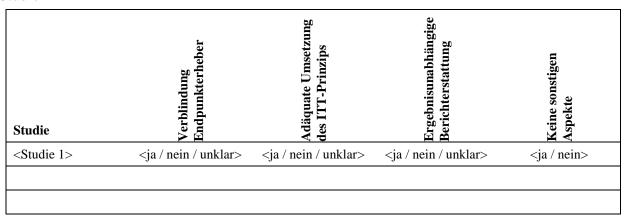
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



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 keine nicht-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 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
CS1 NCT01494701	nein	nein ¹	abgeschlossen	Nov 2011 – Jan 2013	Nusinersen 1, 3, 6 oder 9 mg intrathekal
CS10 NCT01780246	nein	nein ¹	abgeschlossen	Jan 2013 – Feb 2014	Nusinersen 6 oder 9 mg intrathekal
CS2 NCT01703988	ja	nein ¹	abgeschlossen	Okt 2012 – Jan 2015	Nusinersen intrathekal 3, 6 oder 9 oder 12 mg
CS3B ENDEAR NCT02193074	ja	nein ¹	frühzeitig abgeschlossen ²	Aug014 Nov 2016	Nusinersen, altersadjustiert (mit 24 Monaten: 12-mg- Dosis) oder Scheinintervention unter BSC
CS3A NCT01839656	ja	nein*	laufend	Mai 2013 – Jun 2017	Nusinersen intrathekal 6 oder 12 mg (altersadjustiert)
CS12 NCT02052791	ja	nein*	abgeschlossen	Jan 2014 – Jan 2017	Nusinersen intrathekal 12 mg
CS4 CHERISH NCT02292537	ja	nein ¹	frühzeitig abgeschlossen ²	Nov 2014 – Feb 2017	12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM202 EMBRACE NCT02462759	ja	ja	abgeschlossen	Aug 2015 – Sep 2018 ³	Ab Protokollversion 6.0 12 mg Nusinersen oder Scheinintervention unter BSC
232SM203 DEVOTE NCT04089566	nein	ja	laufend	Mrz 2020 – Sep 2022	Nusinersen in 4 verschiedenen Dosierungen
CS11 SHINE NCT02594124	nein	ja	laufend	Nov 2015 – Feb 2023	Nusinersen intrathekal 12 mg
CS5 232SM201 NURTURE NCT02386553	ja	ja	laufend	Mai 2015 – Apr 2025	Nusinersen intrathekal altersadjustiert (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis)

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
--------	------------------------------------	----------------------	---	-------------------	--------------

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 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 4-44 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

³ Inklusive der Open-label Phase

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CS3B	A5: Die Studie ist in der SHINE-Studie enthalten
ENDEAR	A6: Studien mit einer Behandlungsdauer < 24 Monate
NCT02193074	
CS4	A5: Die Studie ist in der SHINE-Studie enthalten
CHERISH	A6: Studien mit einer Behandlungsdauer < 24 Monate
NCT02292537	
232SM202	A5: Die Studie ist in der SHINE-Studie enthalten
EMBRACE	
NCT02462759	
232SM203	A8: Die Studie läuft noch und es liegen noch keine Ergebnisse vor.
DEVOTE	
NCT04089566	
CS1	A6: Studien mit einer Behandlungsdauer < 24 Monate
NCT01494701	
CS2	A6: Studien mit einer Behandlungsdauer < 24 Monate
NCT01703988	
CS10	A6: Studien mit einer Behandlungsdauer < 24 Monate
NCT01780246	
CS3A	A5: Die Studie ist in der SHINE-Studie enthalten
NCT01839656	
CS12	A5: Die Studie ist in der SHINE-Studie enthalten
NCT02052791	
CS5	
232SM201	A1: Patientenpopulation umfasst nur eine Teilpopulation der SMA-
NURTURE	Patienten
NCT02386553	

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.

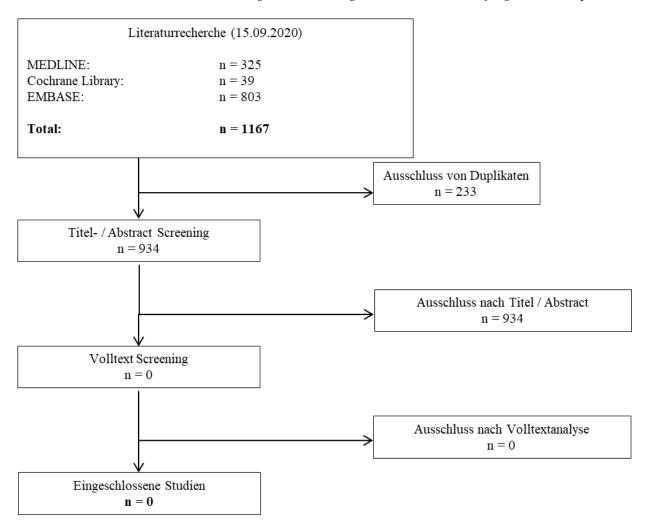


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 1167 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach Ausschluss von 233 Duplikaten wurden 934 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnte keine Publikation zur Volltextsichtung identifiziert 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 4-44) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

Tabelle 4-70: 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 SHINE NCT02594124	Clinicaltrials.gov NCT02594124 [64] ICTRP NCT02594124 [65] Euctr2015-001870-16- De [66] EU-CTR 2015-001870-16 [67]	ja	nein	laufend

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-46 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 4-71: 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 SHINE NCT02594124	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) [68] G-BA Nutzenbewertung Nusinersen [69]	ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Studie SHINE ist in im vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Nusinersen schon als laufende Studie erwähnt, es lagen aber zum damaligen Zeitpunkt noch keine Daten zur Bewertung vor.

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 4-72: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a			
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publi- kation (ja/nein	
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	[Zitat])	
ggf. Zwischen	ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontro	placebokontrolliert						
Nicht zutreffer	Nicht zutreffend						
aktivkontrolli	aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend							
Einarmige Studien							
CS11 SHINE	nein	ja	nein	ja [70]	ja [64-67]	nein	

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-73: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CS11 SHINE	Offene Studie	Patienten der Indexstudien	Alle Patienten erhalten Nusinersen.	Screening-Phase: 21 Tage	14 Ländern an 36 Studienzentren	Primäre Endpunkte: - UEs und SUEs
SHINE		Indexstudien ENDEAR, CHERISH, CS12, CS3A und EMBRACE	erhalten Nusinersen. Gruppe 1A: erhielten Scheinintervention in ENDEAR, Nusinersen in SHINE, n = 24 Gruppe 1B: erhielten Nusinersen in ENDEAR, Nusinersen in SHINE n = 65 Gruppe 2A: erhielten Scheinintervention in CHRISH, Nusinersen in SHINE n = 42 Gruppe 2B: erhielten Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in SHINE n = 83 Gruppe 3: erhielten Nusinersen in CS12, Nusinersen in SHINE n = 45 Gruppe 4: erhielten Nusinersen in CS3A, Nusinersen in SHINE	Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen, Modified Maintenance Dosing regimen, MMDR) bis zu Tag 1800. Geplante Datenschnitte finden jedes Jahre statt. Vorgelegter Datenschnitt: 27. August 2019 (geplante Interimsanalyse)	36 Studienzentren Laufzeit der Studie ist auf 5 Jahre	 UES und SUES Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die motorische Meilensteine erreicht haben, mittels Kriterien der WHO und/oder Subskala 2 des HINE Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (Tracheotomie oder ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie (ENDEAR) bzw. ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung (CS3A) Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 213 von 663

Stand: 01.12.2020

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

Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE,

Nusinersen in SHINE

n = 20

n = 13

- Veränderung zu Baseline anhand von motorischen Funktionstests: CHOP INTEND, HFMSE, ULM/RULM, 6MWT
- Anzahl der erreichten motorischen Meilensteine pro Patient
- Anzahl der schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse
- Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen
- Veränderungen in Lebensqualitätsuntersuc hungen (ACEND)
- Krankheitsbezogene Hospitalisierungen und UE
- Überlebensrate

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, 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, RCT = Randomized Controlled Trial, RULM = Revised Upper Limb Module, SMA = spinale Muskelatrophie, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, USA = United States of America, WHO = World Health Organization Quelle: Studienprotokoll SHINE [13]

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 214 von 663

Tabelle 4-74: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Nusinersen	BSC	Behandlungscharakteristika
CS11 SHINE	Nusinersen 12 mg	-	Die Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen variiert je nach Indexstudie, siehe Angaben Tabellen "Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen"

Nusinersen-Gabe

Alle Patienten erhielten 12 mg (5 ml) Nusinersen. Vor der Implementierung von Version 2 des Protokolls vom 31. Januar 2017 erhielten Patienten jünger als 24 Monaten eine altersadjustierte Dosierung, sodass jeder Patient eine 12-mg-Äquivalentdosis basierend auf dem CSF-Volumen erhielt. Nusinersen wurde mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion verabreicht.

Die Studien (CS3B/ENDEAR oder CS4/CHERISH) wurden in die Gruppe 1A, 1B, 2A oder 2B aufgeteilt und nahmen an einer verblindeten Aufdosierungsphase vor Beginn der Erhaltungstherapie teil.

Patienten, die zuvor an einer scheinkontrollierten Studie mit später einsetzender SMA (Studie CS4/CHERISH) oder einer offenen Studie mit später einsetzender SMA (Studie CS12) teilgenommen hatten, erhielten in diesen Indexstudien alle 6 Monate eine Erhaltungsdosis. Beginnend mit dem ersten modified maintenance dosing regimen (MMDR)-Besuch erhielten jedoch alle Patienten der SHINE-Studie alle 4 Monate das Dosierungsschema von 12 mg (5 ml) Nusinersen als Erhaltungsdosis (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Behandlungsgruppen der Studie SHINE

Behandlungsgruppe	Patienten- anzahl	Dosierung
Gruppe 1A: erhielten Scheinintervention in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	24	12 mg Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64 und anschließend Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 1B: erhielten Nusinersen in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	65	12 mg Nusinersen an Tag 29 und anschließend 3 Scheininterventionen an Tag 1, 15 und 64, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 2A: erhielten Scheinintervention in CHERISH, Nusinersen in SHINE	42	12 mg Nusinersen an Tag 1, 29, 85 und anschließend Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 2B: erhielten Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in SHINE	83	12 mg Nusinersen an Tag 1 und 85 und anschließend 1 Scheinintervention an Tag 29, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 3: erhielten Nusinersen in CS12, Nusinersen in SHINE	45	12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 4: erhielten Nusinersen in CS3A, Nusinersen in SHINE	13	12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE	20	12 mg Nusinersen an MMDR-Tag 1, gefolgt von Nusinersen-Erhaltungsdosen alle 4 Monate gemäß MMDR-Dosisschema
Total	292	
MMDR: Modified Maintenance Dosing reg	ime	

Auch innerhalb der SHINE-Studie ist weiterhin eine Unterscheidung zweier Therapiearme möglich. Es werden Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Therapie zeigen. Es werden die Ergebnisse für eine frühe Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und eine späte Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt.

Nachfolgend werden die Patientencharakteristika, die Beobachtungsdauer, die Anzahl der erhaltenen Dosen Nusinersen und das Alter beim letzten Studienbesuch innerhalb der SHINE-Periode aufgeführt. Angaben zu den jeweiligen Indexphasen befinden sich in Modul 4 A.1 (ENDEAR und EMBRACE), 4 A.2 (CHERISH und EMBRACE).

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.2.1.1 SHINE-ENDEAR

Tabelle 4-76: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-ENDEAR

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	24	65
Demographie		
Alter bei 1. Dosis (Monate)		
n (%)	24 (100)	65 (100)
> 6 Monate bis 1 Jahr (181 bis 365 Tage)	5 (21)	8 (12)
≥ 1 Jahr bis 2 Jahre	19 (79)	57 (88)
≥ 2 Jahre bis 3 Jahre	0 (0)	0 (0)
MW (SD)	16,9 (4,38)	15,9 (3,60)
Median	17,8	15,9
25.; 75. Perzentil	13,1; 21,2	13,9; 18,7
Min; Max	10; 23	8; 24
Geschlecht		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Männlich, n (%)	9 (38)	29 (45)
Weiblich, n (%)	15 (63)	36 (55)
Ethnie		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	3 (13)	11 (17)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	19 (79)	52 (80)
Nicht berichtet, n (%)	2 (8)	2 (3)
Abstammung		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Amerikanischer Indianer oder indigene Bevölkerung Alaskas, n (%)	0 (0)	1 (2)
Asiaten, n (%)	1 (4)	2(3)
Schwarze, n (%)	0 (0)	3 (5)
Kaukasier, n (%)	19 (79)	53 (82)
Divers, n (%)	2 (8)	1 (2)
Andere, n (%)	0 (0)	3 (5)
Nicht berichtet, n (%)	2 (8)	2 (3)
Geografische Region		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Nordamerika, n (%)	12 (50)	32 (49)
Europa, n (%)	11 (46)	22 (34)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	1 (4)	11 (17)

Nusinersen (Spinraza®)

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N¹	24	65
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Schwangerschaftsdauer (Wochen)		
n (%)	24 (100)	65 (100)
MW (SD)	39,2 (1,34)	39,0 (1,33)
Median 25.; 75. Perzentil	39,0 38,0; 40,0	39,0 38,0; 40,0
Min; Max	37; 42	36; 41
Alter bei Symptombeginn (Monate)		
n (%)	24 (100)	65 (100)
MW (SD)	2,4 (1,07)	1,7 (0,86)
Median	2,1	1,4
25.; 75. Perzentil	1,7; 3,0	0,9; 2,3
Min; Max	1; 5	0; 4
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkranku	ngsbeginn (Monate) ²	
n (%)	24 (100)	65 (100)
MW (SD)	14,5 (4,32)	14,2 (3,61)
Median	14,8	14,2
25.; 75. Perzentil	10,2; 18,0	12,2; 17,2
Min; Max	7; 21	6; 21
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)		
n (%)	24 (100)	65 (100)
MW (SD)	4,2 (1,59)	2,8 (1,42)
Median	4,6;	2,5
25.; 75. Perzentil	3,2; 5,2	1,8; 3,7
Min; Max	0; 7	0; 6
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnoses	tellung (Monate) ²	
n (%)	24 (100)	65 (100)
MW (SD)	12,7 (4,48)	13,2 (3,45)
Median	13,5	13,8
25.; 75. Perzentil	8,5; 16,6	11,0; 15,6
Min; Max	4; 19	6; 21
Anzahl der SMN2-Kopien		
n (%)	24 (100)	65 (100)
2 Kopien	23 (96)	65 (100)
3 Kopien	1 (4)	0 (0)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Ja, n (%)	3 (12)	5 (8)
Nein, n (%)	21 (88)	60 (92)

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	24	65
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch		
n (%)	24 (100)	65 (100)
Ja, n (%)	3 (12)	5 (8)
Nein, n (%)	21 (88)	60 (92)

¹ Zu Beginn der ENDEAR-Studien nahmen 121 Patienten teil. 32 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Quelle: Tabelle 37 und Tabelle 41 Studienbericht [70] und zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

Tabelle 4-77: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-ENDEAR

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Total
N^1	24	65	89
Tage in der Studie			
MW (SD)	1026,1 (311,22)	1037,6 (260,89)	1034,5 (273,57)
Median	1082,5	1077,0	1077,0
25.; 75. Perzentil	1021,2; 1175,8	1021,0; 1161,0	1021,0; 1161,0
Min; Max	65; 1323	103; 1380	65; 1380
Patientenjahre in der Studie ²	2, 8	2, 8	2, 8

¹ Zu Beginn der ENDEAR-Studien nahmen 121 Patienten teil. 32 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der ENDEAR-Studie wurden im Mittel fast drei Jahre innerhalb der SHINE-Studie beobachtet, frühe und späte Nusinersen-Gabe waren vergleichbar (Tabelle 4-85).

² Zeit von Krankheitsbeginn/Diagnose bis zur ersten Dosis in SHINE

² Berechnet aus dem Mittelwert als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

Tabelle 4-78: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-ENDEAR-Studie

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	24	65	89
Verabreichte Dosen Nus	inersen		
Anzahl der Dosen (n)			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	11,4 (2,64) 12 11,0; 12,2 3; 14	11,6 (2,18) 12 11,0; 13,0 4; 15	11,5 (2,30) 12 11,0; 13,0 3; 15
Verabreichte Menge (m	g)		
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	133,8 (31,59) 140,5 128,5; 144,6 33,9; 166,6	102,0 (26,75) 106,6 95,3; 118,6 11,3; 152,5	110,5 (31,35) 107,3 105,4; 128,5 11,3; 166,6

¹ Zu Beginn der ENDEAR-Studien nahmen 121 Patienten teil. 32 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Patienten der ENDEAR-Studie erhielten im Mittel 11,5 Dosen Nusinersen (SD: 2,30) in der SHINE-Studie. Patienten, welche später mit Nusinersen behandelt wurden, erhielten bei ähnlicher Dosisanzahl etwas mehr Nusinersen (133,8 mg [SD: 31,59]) als Patienten welche früher mit Nusinersen behandelt wurden (102,0 mg [SD: 26,75]) (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-79: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-ENDEAR-Studie

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Total
N^1	24	65	89
Alter beim letzten Studi	enbesuch (Tage)		
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	1522,7 (395,21) 1521 1450,8; 1772,0 371; 1971	1495,7 (302,59) 1518 1389,0; 1686,0 486; 1978	1503,0 (327,96) 1518 1399,0; 1691,0 371; 1978

¹ Zu Beginn der ENDEAR-Studien nahmen 121 Patienten teil. 32 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Patienten der ENDEAR-Studie, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 4,1 Jahre alt (1495,7 Tage, SD: 302,59 Tage/0,9 Jahre). Patienten der ENDEAR-Studie, welche spät mit Nusinersen behandelt wurden, waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 4,2 Jahre alt (1522,7 Tage, SD: 395,21 Tage/1,1 Jahre) (Tabelle 4-79).

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Population der Studie SHINE-ENDEAR umfasste Patienten mit infantiler 5q-SMA. Bei allen bis auf einen Patienten lagen 2 SMN2-Kopien vor (Tabelle 4-76). Die Patenten welche spät bzw. frühe behandelt wurden, stammen zu 50 % bzw. 49 % aus Nordamerika und zu 46 % bzw. 37 % aus Europa. Insgesamt waren 79 % bzw. 82 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 4,6 bzw. 2,5 Monaten (SD: 4,48 bzw. 3,45). Das Alter bei Symptombeginn lag bei 2,1 bzw. 1,4 Monaten (SD: 1,07 bzw. 0,86).

Nusinersen (Spinraza®)

4.3.2.3.2.1.2 SHINE-CS3A

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CS3A

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	13
Demographie	
Alter bei Screening	
n (%)	13 (100)
< 30 Tage (jünger al 1 Monat), n (%) ≥ 30 bis < 90 Tage (1 bis 3 Monate), n (%) ≥ 90 bis < 180 Tage, n (%)	2 (15) 5 (38) 6 (46)
Alter bei Studienaufnahme (Tage)	
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	1366,5 (150,76) 1392 1222; 1434 1183; 1643
Geschlecht	
n (%)	13 (100)
Männlich, n (%) Weiblich, n (%)	7 (54) 6 (46)
Ethnie	
n (%)	13 (100)
Hispano oder Latino, n (%) Nicht Hispano oder Latino, n (%)	1 (8) 12 (92)
Abstammung	
n (%)	13 (100)
Asiaten, n (%) Kaukasier, n (%) Divers, n (%) Andere, n (%)	1 (8) 10 (77) 1 (8) 1 (8)
Geografische Region	
n (%) Nordamerika, n (%)	13 (100) 13 (100)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Alter bei Symptombeginn (Monaten)	
n (%)	13 (100)
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	2,2 (1,36) 2,1 0,9; 2,8 0,7; 5,1
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbegin	n (Tage) ²

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
n (%)	13 (100)
MW (SD)	1298,6 (162,98)
Median	1341
25.; 75. Perzentil	1162; 1378
Min; Max	1059; 1587
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)	
n (%)	13 (100)
MW (SD)	2,7 (1,53)
Median	2,8
25.; 75. Perzentil	1,4; 3,9
Min; Max	0; 5,06
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Monate) ²
n (%)	13 (100)
MW (SD)	42,2 (4,7)
Median	43
25.; 75. Perzentil	39,2; 43,7
Min; Max	34,6; 51,22
Anzahl der SMN2-Kopien	
n (%)	13 (100)
2 Kopien, n (%)	11 (85)
3 Kopien, n (%)	2 (15)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch	. ,
n (%)	13 (100)
Ja, n (%)	1 (8)
Nein, n (%)	12 (92)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch	
n (%)	13 (100)
Ja, n (%)	1 (8)
Nein, n (%)	12 (92)
¹ Zu Beginn der CS3A-Studien nahmen 20 Patienten te	eil. 7 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.
2 Zeit von Krankheitsbeginn/Diagnose bis zur ersten D	osis in SHINE
ITT = Intention-to-treat, $Max = Maximum$, $Min = Minimum$, $MW = Mittelwert$, $n = Anzahl$ der Patienten in der Analyse; $N = Anzahl$ der Patienten in der ITT-Population, $SD = Standard$ Deviation	

Tabelle 4-81: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CS3A

Frühe Nusinersen-Gabe	
13	
812 (130,54)	
869	
828; 883	
421; 895	
2,2	

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CS3A-Studie wurden im Mittel zwei Jahre (812 Tage, SD: 130,54) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CS3A-Studie

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N¹ (%)	13 (100)
Verabreichte Dosen Nusinersen	•
Anzahl Dosen (n)	
MW (SD)	7,2 (1,42)
Median	8
25.; 75. Perzentil	7; 8
Min; Max	3; 8
Verabreichte Menge (mg)	·
MW (SD)	86,8 (17,08)
Median	96
25.; 75. Perzentil	84; 96
Min; Max	36; 96

¹ Zu Beginn der CS3A-Studien nahmen 20 Patienten teil. 7 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CS3A-Studie erhielten im Mittel 7,2 Dosen Nusinersen (SD: 1,42) innerhalb der SHINE-Studie (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CS3A-Studie

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N¹ (%)	13 (100)	
Alter beim letzten Studienbesuch (Tage)		
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	2165,6 (142) 2107 2062; 2254 2012; 2490	
¹ Zu Beginn der CS3A-Studien nahmen 20 Patienten teil. 7 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil. ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation		

Die Patienten der CS3A-Studie waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 6 Jahre alt (2165,6 Tage, SD: 142 Tage/0,4 Jahre) (Tabelle 4-83).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie SHINE-CS3A umfasste Patienten mit infantiler 5q-SMA. Bei 85 % der Patienten lagen 2 *SMN2*-Kopien vor (Tabelle 4-80). Alle Patienten stammen aus Nordamerika und war zu 77 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 2,7 Monaten (SD: 1,53). Das Alter bei Symptombeginn lag bei 2,2 Monaten (SD: 1,36).

4.3.2.3.2.1.3 SHINE-CHERISH (ITT)

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (ITT)

SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	42	83
Demographie		
Alter bei 1. Dosis (Jahre)		
n (%)	42 (100)	83 (100)
MW (SD)	5,2 (1,59)	5,6 (1,65)
Median	4,9	5,4
25.; 75. Perzentil	3,8; 5,9	4,3; 6,3
Min; Max	3; 9	3; 10
Geschlecht		
n (%)	42 (100)	83 (100)
Männlich, n (%)	21 (50)	37 (45)
Weiblich, n (%)	21 (50)	46 (55)
Ethnie		
n (%)	42 (100)	83 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	4 (5)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	41 (98)	77 (93)
Nicht berichtet, n (%)	1 (2)	2 (2)
Abstammung		
n (%)	42 (100)	83 (100)
Asiaten, n (%)	7 (17)	16 (19)
Schwarze, n (%)	1 (2)	1 (1)
Kaukasier, n (%)	29 (69)	61 (73)
Divers, n (%)	4 (10)	3 (4)
Nicht berichtet, n (%)	1(2)	2 (2)
Geografische Region	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	. ,
n (%)	42 (100)	83 (100)
Nordamerika, n (%)	23 (55)	47 (57)
Europa, n (%)	14 (33)	27 (33)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	5 (12)	9 (11)
Krankheitsspezifische Charakteristika	- ()	- ()
Alter bei Symptombeginn (Monate)		
n (%)	42 (100)	83 (100)
	, ,	` ,
MW (SD)	11,3 (3,45)	11,1 (3,33)
Median	11,0	10,0
25.; 75. Perzentil	9,0; 13,0	9,0; 13,0
Min; Max	6; 20	6; 20

SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	42	83	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erl	krankungsbeginn (Monate) ²		
n (%)	42 (100)	83 (100)	
MW (SD)	50,6 (18,76)	55,5 (20,01)	
Median	45,5	54,5	
25.; 75. Perzentil	36,2; 61,3	38,7; 66,9	
Min; Max	26; 97	24; 109	
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	42 (100)	83 (100)	
MW (SD)	18,3 (7,56)	19,7 (7,73)	
Median	18,0	18,0	
25.; 75. Perzentil	15,0; 20,0	16,0; 22,0	
Min; Max	0; 46	0; 48	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Dia	ngnosestellung (Monate) ²		
n (%)	42 (100)	83 (100)	
MW (SD)	43,6 (18,53)	47,0 (19,86)	
Median	42,0	44,3	
25.; 75. Perzentil	30,2; 53,0	32,5; 57,5	
Min; Max	18; 87	18; 102	
Anzahl der SMN2-Kopien			
n (%)	42 (100)	83 (100)	
2 Kopien	4 (10)	6 (7)	
3 Kopien	37 (88)	73 (88)	
4 Kopien	1 (2)	2 (2)	
Anzahl der Patienten mit Studienab	bruch		
n (%)	42 (100)	83 (100)	
Ja, n (%)	2 (5)	5 (6)	
Nein, n (%)	40 (95)	78 (94)	
Anzahl der Patienten mit Therapiea	bbruch		
n (%)	42 (100)	83 (100)	
Ja, n (%)	2 (5)	5 (6)	
Nein, n (%)	40 (95)	78 (94)	

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Quelle: Tabelle 39 und Tabelle 43 Studienbericht [70] und zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

² Zeit von Krankheitsbeginn bis zur ersten Dosis in SHINE

Tabelle 4-85: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH

SHINE-CHERISH	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	42	83	125
Tage in der Studie	·		
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max Patientenjahre in der Studie ²	1048,5 (91,08) 1036 982,2; 1109,0 869; 1239 2,9	1026,1 (130,85) 1034 952,0; 1109,0 428; 1262 2,8	1033,6 (119,07) 1034 959,0; 1112,0 428; 1262 2,8

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CHERISH-Studie wurden im Mittel fast drei Jahre (1033,6 Tage, SD: 119,07) innerhalb der SHINE-Studie beobachten. Die Beobachtungsdauer zwischen früher und später Nusinersen-Gabe war vergleichbar (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH-Studie

SHINE-CHERISH	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	42	83	125
Verabreichte Dosen Nus	inersen		
Anzahl der Dosen (n)			
MW (SD)	9,8 (0,65)	9,6 (1,14)	9,6 (1,00)
Median	10	10	10
25.; 75. Perzentil	9; 10	9; 10	9; 10
Min; Max	9; 11	4; 11	4; 11
Verabreichte Menge (m	g)		
MW (SD)	117,4 (7,75)	102,9 (13,66)	107,8 (13,80)
Median	120	108	108
25.; 75. Perzentil	108; 120	96; 108	108; 120
Min; Max	108; 132	36; 120	36; 132

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. ¹ Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CHERISH-Studien erhielten im Mittel 9,6 Dosen Nusinersen (SD: 1,00) innerhalb der SHINE-Studie. Die Anzahl und Menge an Nusinersen waren bei früher und später Nusinersen-Gabe vergleichbar (Tabelle 4-86).

Nusinersen (Spinraza[®])

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

Tabelle 4-87: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH-Studie

SHINE-CHERISH	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Total
N^1	42	83	125
Alter beim letzten Studienbesuch (Tage)			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	2899,2 (570,00) 2822 2405,8; 3203,2 2208; 4196	3026,7 (601,53) 3059 2551,0; 3277,5 1854; 4758	2983,8 (591,91) 2932 2484,0; 3276,0 1854; 4758

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie

Die Patienten der CHERISH-Studie, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 8,3 Jahre alt (3026,7 Tage, SD: 601,53 Tage/1,6 Jahre). Patienten der CHERISH-Studie, welche spät mit Nusinersen behandelt wurden, waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Mittel ca. 7,9 Jahre alt (2899,2 Tage, SD: 570,00 Tage/1,6 Jahre) (Tabelle 4-87).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie SHINE-CHERISH umfasste Patienten mit später einsetzender 5q-SMA. Bei jeweils 88 % der Patienten lagen 3 SMN2-Kopien vor (Tabelle 4-84). Die Patienten der späten bzw. frühen Nusinersen-Gabe stammen zu 55 % bzw. 57 % aus Nordamerika und zu jeweils 33 % aus Europa. Insgesamt waren 69 % bzw. 73 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 18,3 bzw. 19,7 Monaten (SD: 7,56 bzw. 7,73). Das Alter bei Symptombeginn lag bei 11,3 bzw. 11,1 Monaten (SD: 3,45 bzw. 3,33).

Nusinersen (Spinraza[®])

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

4.3.2.3.2.1.4 SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	32	73
Demographie		,
Alter bei Screening (Jahre)		
n (%)	32 (100)	73 (100)
MW (SD)	5,0 (1,40)	5,6 (1,66)
Median	5,00	5,40
25.; 75. Perzentil	3,78; 5,59	4,25; 6,29
Min; Max	3,28; 8,77	3,33; 10,27
Geschlecht		
n (%)		
Männlich, n (%)	14 (44)	34 (47)
Weiblich, n (%)	18 (56)	39 (53)
Ethnie		
n (%)		
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	3 (4)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	27 (84)	61 (84)
Nicht berichtet, n (%)	5 (16)	9 (12)
Abstammung		
n (%)		
Asiaten, n (%)	7 (22)	14 (19)
Schwarze, n (%)	0 (0)	1(1)
Kaukasier, n (%)	17 (53)	46 (63)
Divers, n (%)	3 (9)	3 (4)
Nicht berichtet, n (%)	5 (16)	9 (12)
Geografische Region		
n (%)		
Nordamerika, n (%)	17 (53)	42 (58)
Europa, n (%)	10 (31)	24 (33)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	5 (16)	7 (10)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Alter bei Symptombeginn (Monate)		
n (%)	32 (100)	73 (100)
MW (SD)	11,1 (3,50)	10,7 (3,28)
Median	10,5	10,0
25.; 75. Perzentil	8,8; 13,0	9,0; 12
Min; Max	6; 20	6; 20

Nusinersen (Spinraza®)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	32	73	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkran	nkungsbeginn (Monate) ²		
n (%)	32 (100)	73 (100)	
MW (SD)	49,5 (17,23)	56,5 (20,21)	
Median	47,8	55,7	
25.; 75. Perzentil	37,0; 57,6	40,0; 66,9	
Min; Max	25,62; 96,68	24,08; 108,95	
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	32 (100)	73 (100)	
MW (SD)	18,2 (7,49)	19,3 (7,82)	
Median	18	18	
25.; 75. Perzentil	15; 20	16; 22	
Min; Max	0; 46	0; 48	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagno	osestellung (Monate) ²		
n (%)	32 (100)	73 (100)	
MW (SD)	42,1 (17,34)	47,6 (20,11)	
Median	41,7	46,2	
25.; 75. Perzentil	29,0; 50,8	32,7; 57,0	
Min; Max	15,47; 85,30	18,94; 101,75	
Anzahl der SMN2-Kopien			
n (%)	32 (100)	73 (100)	
2 Kopien	4 (12)	6 (8)	
3 Kopien	28 (88)	63 (86)	
4 Kopien	0 (0)	2 (3)	
Nicht berichtet	0 (0)	2 (3)	
Anzahl der Patienten mit Studienabbru			
n (%)	32 (100)	73 (100)	
Ja, n (%)	2 (6)	5 (7)	
Nein, n (%)	30 (94)	68 (93)	
Anzahl der Patienten mit Therapieabbr	uch		
n (%)	32 (100)	73 (100)	
Ja, n (%)	1 (3)	1(1)	
Nein, n (%)	31 (97)	72 (99)	

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

² Zeit von Krankheitsbeginn bis zur ersten Dosis in SHINE

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Tabelle 4-89: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	32	73	105
Tage in der Studie			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max Patientenjahre in der Studie ²	1476,4 (102,26) 1470 1413,25; 1558, 5 1233; 1667	1469,1 (147,88) 1482 1380,0; 1569,0 877; 1732	1471,3 (135,16) 1478 1386,0; 1566,0 877; 1732

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Typ 2 SMA-Patienten der CHERISH-Studie wurden im Mittel fast vier Jahre (1471,3 Tage, SD: 135,16) innerhalb der SHINE-Studie beobachten. Die Beobachtungsdauer zwischen früher und später Nusinersen-Gabe war vergleichbar (Tabelle 4-89).

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Tabelle 4-90: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)-Studie

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	32	73	105
Verabreichte Dosen Nusin	ersen		
Anzahl der Dosen (n)			
MW (SD)	9,7 (0,60)	9,6 (1,19)	9,6 (1,04)
Median	10	10	10
25.; 75. Perzentil	9; 10	9; 10	9; 10
Min; Max	9; 11	4; 11	4; 11
Verabreichte Menge (mg)			
MW (SD)	115,9 (7,23)	102,9 (14,27)	106,9 (13,88)
Median	120	108	108
25.; 75. Perzentil	108; 120	96; 108	96; 120
Min; Max	108; 120	36; 120	36; 132

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Typ 2 SMA-Patienten der CHERISH-Studien erhielten im Mittel 9,6 Dosen Nusinersen (SD: 1,04) innerhalb der SHINE-Studie. Die Anzahl und Menge an Nusinersen waren bei früher und später Nusinersen-Gabe vergleichbar (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)-Studie

SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Total
N^1	32	73	105
Alter beim letzten Studienbesuch (Tage)			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	2845,7 (520,92) 2822 2378; 3085,5 2208; 4172	3046,3 (609,77) 3060 2555; 3276,0 1854; 4758	2985,1 (588, 99) 2940 2484; 3271,0 1854; 4758

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Patienten der CHERISH-Studie, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 8,3 Jahre alt (3046,3 Tage, SD: 609,77 Tage/1,7 Jahre). Patienten der CHERISH-Studie, welche spät mit Nusinersen behandelt wurden, waren im

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Mittel ca. 7,8 Jahre alt (2845,7 Tage, SD: 520,92 Tage/1,4 Jahre) (Tabelle 4-87).

4.3.2.3.2.1.5 SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe
N	10	10
Demographie		,
Alter bei Screeing (Jahre)		
n (%)	10 (100)	10 (100)
MW (SD)	5,5 (2,11)	5,1 (1,52)
Median	4,38	4,87
25.; 75. Perzentil	4,08; 7,50	3,85; 5,96
Min; Max	3,35; 8,58	3,41; 7,59
Geschlecht		
n (%)	10 (100)	10 (100)
Männlich, n (%)	7 (70)	7 (70)
Weiblich, n (%)	3 (30)	3 (30)
Ethnie		
n (%)	10 (100)	10 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	0 (0)	1 (10)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	10 (100)	8 (80)
Nicht berichtet, n (%)	0 (0)	1 (10)
Abstammung	V (0)	1 (10)
n (%)	10 (100)	10 (100)
Asiaten, n (%)	0 (0)	2 (20)
Schwarze, n (%)	1 (10)	0 (0)
Kaukasier, n (%)	9 (90)	7 (70)
Divers, n (%)	0 (0)	1 (10)
Geografische Region	0 (0)	1 (10)
n (%)	10 (100)	10 (100)
Nordamerika, n (%)	6 (60)	4 40)
Europa, n (%)	4 (40)	4 (40)
Asien-Pazifik-Raum, n (%)	0 (0)	2 (20)
Krankheitsspezifische Charakteristika	0 (0)	2 (20)
Alter bei Symptombeginn (Monate)		
	10 (100)	10 (100)
n (%)	, ,	• •
MW (SD)	12,0 (3,37)	13,8 (2,35)
Median	11,5	14,5
25.; 75. Perzentil	9,5; 15	12,2; 15
Min; Max	7; 17	10; 18

Nusinersen (Spinraza®)

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	
N	10	10	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkra	nkungsbeginn (Monate) ¹		
n (%)	10 (100)	10 (100)	
MW (SD)	54,0 (23,73)	48,5 (17,86)	
Median	41,6	43,9	
25.; 75. Perzentil	34,9; 75,9	36,2; 59,1	
Min; Max	31,48; 89,03	25,97; 75,61	
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	10 (100)	10 (100)	
MW (SD)	18,7 (8,19)	22,2 (6,89)	
Median	16,5	19,0	
25.; 75. Perzentil	14,2; 22,8	18,2; 26,5	
Min; Max	8; 35	13; 36	
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagn	osestellung (Monate) ¹		
n (%)	10 (100)	10 (100)	
MW (SD)	47,0 (22,23)	39,6 (17,37)	
Median	38,5	40,4	
25.; 75. Perzentil	30,8; 59,2	24,6; 51,0	
Min; Max	24,04; 85,83	17,16; 70,57	
Anzahl der SMN2-Kopien			
n (%)	10 (100)	10 (100)	
3 Kopien	9 (90)	10 (100)	
4 Kopien	1 (10)	0 (0)	
Anzahl der Patienten mit Studienabbru	ıch		
n (%)	10 (100)	10 (100)	
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Nein, n (%)	10 (100)	10 (100)	
		10 (100)	
Anzahl der Patienten mit Therapieabb			
n (%)	10 (100)	10 (100)	
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Ja, II (70)			

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Stand: 01.12.2020

Tabelle 4-93: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	10	10	20
Tage in der Studie			
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max Patientenjahre in der Studie ²	1096,0 (85,68) 1079,0 1034,2; 1160,0 981; 1239	1016,4 (81,88) 1024,5 966,5; 1078,8 862; 1112	1056,2 (91,22) 1061,0 1006,2; 1107,5 862; 1239

¹ Zu Beginn der CHERISH-Studien nahmen 125 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Typ 3 SMA-Patienten der CHERISH-Studie wurden im Mittel 2,8 Jahre (1056,2 Tage, SD: 91,22) innerhalb der SHINE-Studie beobachten. Die Beobachtungsdauer zwischen früher und später Nusinersen-Gabe war vergleichbar (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)-Studie

SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N	10	10	20
Verabreichte Dosen Nusir	nersen		
Anzahl der Dosen (n)			
MW (SD)	10,2 (0,63)	9,6 (0,70)	9,9 (0,72)
Median	10	10	10
25.; 75. Perzentil	10,0; 10,8	9,2; 10,0	10,0; 10,0
Min; Max	9; 11	8; 10	8; 11
Verabreichte Menge (mg)			
MW (SD)	122,4 (7,59)	103,2 (8,39)	112,8 (12,56)
Median Median	120	108	108
25.; 75. Perzentil	120; 129	99; 108	108; 120
Min; Max	108; 132	84; 108	84; 132

Die Typ 3 SMA-Patienten der CHERISH-Studien erhielten im Mittel 9,9 Dosen Nusinersen (SD: 0,72) innerhalb der SHINE-Studie. Die Anzahl und Menge an Nusinersen waren bei früher und später Nusinersen-Gabe vergleichbar (Tabelle 4-94).

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Tabelle 4-95: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)-Studie

10	20
2883,6 (544,37) 2823 2441,2; 3267,2 2185; 3668	2977,2 (622,60) 2823 2472,8; 3363,0 2185; 4196
	2823 2441,2; 3267,2

der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Die Typ 3 SMA-Patienten der CHERISH-Studie, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 7,9 Jahre alt (2883,6 Tage, SD: 544,37/1,5 Jahre). Typ 3 SMA-Patienten der CHERISH-Studie, welche spät mit Nusinersen behandelt wurden, waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Mittel ca. 8,4 Jahre alt (3070,7 Tage, SD: 708,91 Tage/1,9 Jahre) (Tabelle 4-95).

4.3.2.3.2.1.6 SHINE-CS12

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-CS12

SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	45
Demographie	
Alter	
n (%)	45 (100)
≥ 4 Jahre bis 5 Jahre	0 (0)
≥ 5 Jahre bis 6 Jahre	6 (13)
≥ 6 Jahre bis 12 Jahre	23 (51)
≥ 12 Jahre bis 18 Jahre	12 (27)
≥ 18 Jahre	4 (9)
MW (SD)	10,9 (4,40)
Median	10,9
25.; 75. Perzentil	7,0; 13,9
Min; Max	5; 19
Geschlecht	- 7 - 1
n (%)	45 (100)
Männlich, n (%)	22 (49)
Weiblich, n (%)	23 (51)
Ethnie	
n (%)	45 (100)
Hispano oder Latino, n (%)	8 (18)
Nicht Hispano oder Latino, n (%)	37 (82)
Abstammung	
n (%)	45 (100)
A - : 1 (0/)	2 (4)
Asiaten, n (%)	2 (4)
Schwarze, n (%)	1 (2)
Kaukasier, n (%) Divers, n (%)	41 (91)
	1 (2)
Geografische Region	
n (%)	45 (100)
Nordamerika, n (%)	45 (100)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Alter bei Symptombeginn (Monaten)	
n (%)	45 (100)
MW (SD)	17,6 (11,62)
Median	15
25.; 75. Perzentil	12; 18
Min; Max	5; 60

SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrankungsbeginn (Mo	onate) ²		
n (%)	45 (100)		
MW (SD)	113,3 (47,66)		
Median	115,7		
25.; 75. Perzentil	71,5; 151,7		
Min; Max	51; 219		
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	45 (100)		
MW (SD)	31,7 (24,93)		
Median	25		
25.; 75. Perzentil	18,0; 36,0		
Min; Max	0; 144		
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung (Mona	te) ²		
n (%)	45 (100)		
MW (SD)	99,2 (44,92)		
Median	84,5		
25.; 75. Perzentil	61,5; 118,4		
Min; Max	44; 216		
Anzahl der SMN2-Kopien			
n (%)	45 (100)		
3 Kopien, n (%)	37 (82)		
4 Kopien, n (%)	7 (16)		
5 Kopien, n (%)	1 (2)		
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch			
n (%)	45 (100)		
Ja, n (%)	4 (9)		
Nein, n (%)	41 (91)		
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch			
n (%)	45 (100)		
Ja, n (%)	4 (9)		
Nein, n (%)	41 (91)		
¹ Zu Beginn der CS12-Studien nahmen 47 Patienten teil. 2 Pa und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie dies			
² Zeit von Krankheitsbeginn bis zur ersten Dosis in SHINE			
ITT - Intention to treat May - Maximum Min - Minimum	3.607 3.60 1		

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten in der Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Quelle: Tabelle 39 und Tabelle 43 Studienbericht [70] und zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA

Tabelle 4-97: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-CS12

SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	45		
Tage in der Studie			
MW (SD)	1122,6 (189,99)		
Median	1206		
25.; 75. Perzentil	1023; 1239		
Min; Max	379; 1289		
Patientenjahre in der Studie ²	3,07		

¹ Zu Beginn der CS12-Studien nahmen 47 Patienten teil. 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CS12-Studie wurden im Mittel drei Jahre (1122,6 Tage, SD: 189,99) innerhalb der SHINE-Studie beobachtet (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-98: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-CS12-Studie

SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N¹ (%)	45 (100)	
Verabreichte Dosen Nusinersen		
Anzahl Dosen (n)		
MW (SD)	8,5 (1,56)	
Median	9	
25.; 75. Perzentil	8; 9	
Min; Max	2; 10	
Verabreichte Menge (mg)		
MW (SD)	102,4 (18,73)	
Median	108	
25.; 75. Perzentil	96; 108	
Min; Max	24; 120	

¹ Zu Beginn der CS12-Studien nahmen 47 Patienten teil. 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der CS12-Studie erhielten im Mittel 8,5 Dosen Nusinersen (SD: 1,56) innerhalb der SHINE-Studie (Tabelle 4-98).

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

Tabelle 4-99: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-CS12-Studie

SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N¹ (%) 45 (100)				
Alter beim letzten Studienbesuch (Tage)				
MW (SD)	5078,9 (1571,46)			
Median	4787			
25.; 75. Perzentil	3705; 5929			
Min; Max	2903; 8209			

¹ Zu Beginn der CS12-Studien nahmen 47 Patienten teil. 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

Die Patienten der CS12-Studie waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts 14 Jahre alt (5078,9 Tage, SD: 1571,46 Tage/4,3 Jahre) (Tabelle 4-97).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie SHINE-CS12 umfasste Patienten mit später einsetzender 5q-SMA. Bei 82 % der Patienten lagen 3 *SMN2*-Kopien vor (Tabelle 4-96). Alle Patienten stammen aus Nordamerika und waren zu 91 % kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 31,7 Monaten (SD: 24,93). Das Alter bei Symptombeginn lag bei 17,6 Monaten (SD: 11,62).

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

4.3.2.3.2.1.7 SHINE-EMBRACE

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen – SHINE-EMBRACE

Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
6	14	20
•		
6 (100)	14 (100)	20 (100)
6 (100)	14 (100)	20 (100)
1 (17) 2 (33)	0 (0) 10 (71)	1 (5) 12 (60)
3 (50)	4 (29)	7 (35)
1741,2 (480,76) 1530 1442,25; 1830,00	1558,4 (272,16) 1500 1413,25; 1560,75	1613,2 (344,81) 1500 1429,50; 1630,25
1398; 2646	1243; 2367	1243; 2646
6 (100)	14 (100)	20 (100)
2 (33) 4 (67)	9 (64) 5 (36)	11 (55) 9 (45)
6 (100)	14 (100)	20 (100)
2 (33) 3 (50) 1 (17)	1 (7) 9 (64) 4 (29)	3 (15) 12 (60) 5 (25)
6 (100)	14 (100)	20 (100)
2 (33) 1 (17)	2 (14) 0 (0)	4 (20) 1 (5)
2 (33)	7 (50)	9 (45)
		1 (5) 5 (25)
('/	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	\ -/
6 (100)	14 (100)	20 (100)
5 (83) 1 (17) 0 (0)	8 (57) 4 (29) 2 (14)	13 (65) 5 (25) 2 (10)
	6 (100) 6 (100) 1 (17) 2 (33) 3 (50) 1741,2 (480,76) 1530 1442,25; 1830,00 1398; 2646 6 (100) 2 (33) 4 (67) 6 (100) 2 (33) 3 (50) 1 (17) 6 (100) 2 (33) 1 (17) 6 (100) 5 (83) 1 (17)	Gabe Gabe 6 14 6 (100) 14 (100) 6 (100) 14 (100) 1 (17) 0 (0) 2 (33) 10 (71) 3 (50) 4 (29) 1741,2 (480,76) 1558,4 (272,16) 1530 1500 1442,25; 1830,00 1413,25; 1560,75 1398; 2646 1243; 2367 6 (100) 14 (100) 2 (33) 9 (64) 4 (67) 5 (36) 6 (100) 14 (100) 2 (33) 1 (7) 3 (50) 9 (64) 1 (17) 4 (29) 6 (100) 14 (100) 2 (33) 2 (14) 1 (17) 0 (0) 2 (33) 7 (50) 0 (0) 1 (7) 1 (17) 4 (29)

SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	6	14	20
Krankheitsspezifische Charakteristika	•		
Alter bei Symptombeginn (Monate)			
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
MW (SD)	6,3 (3,32)	6,1 (2,60)	6,1 (2,74)
Median	6,0	5,4	5,5
25.; 75. Perzentil	4,2; 8,4	4,1; 7,8	4,0; 8,2
Min; Max	1,84; 10,88	1,98; 10,88	1,84; 10,88
Erkrankungsdauer in Bezug auf Erkrank	ungsbeginn (Tage) ²		
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
MW (SD)	1550,7 (527,16)	1373,5 (314,35)	1426,6 (384,29)
Median	1366,5	1281,3	1291,5
25.; 75. Perzentil	1224,0; 1663,0	1192,7; 1389,1	1186,1; 1446,0
Min; Max	1107; 2526	1103; 2307	1103; 2526
Alter bei SMA-Diagnose (Monate)			
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
MW (SD)	11,3 (3,08)	10,2 (2,59)	10,5 (2,71)
Median	12,4	9,9	9,9
25.; 75. Perzentil	10,0; 13,6	7,9; 12,4	7,9; 12,9
Min; Max	5,98; 13,84	6,90; 14,83	5,98; 14,83
Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnose	stellung (Monate) ²		
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
MW (SD)	45,9 (15,87)	41,0 (9,29)	42,5 (11,43)
Median	39,6	38,1	38,3
25.; 75. Perzentil	35,4; 52,7	36,2; 42,1	35,6; 44,4
Min; Max	32,09; 73,09	32,94; 67,88	32,09; 73,09
Anzahl der SMN2-Kopien	. , ,		
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
2 Kopien	3 (50)	3 (21)	6 (30)
3 Kopien	3 (50)	11 (79)	14 (70)
•	. , ,	11 (79)	14 (70)
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch		44.4400	-0 (100)
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruc	h		
n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nein, n (%)	6 (100)	14 (100)	20 (100)

 $ITT = Intention-to-treat, \\ Max = Maximum, \\ Min = Minimum, \\ MW = Mittelwert, \\ n = Anzahl \\ der \\ Patienten \\ in \\ der \\ de$ Analyse; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Stand: 01.12.2020

² Zeit von Krankheitsbeginn bis zur ersten Dosis in SHINE

Tabelle 4-101: Beobachtungszeiten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SHINE-EMBRACE

SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	6	14	20
Tage in der Studie			
MW (SD) Median	397,5 (21,79) 405,0	401,0 (60,05) 401,5	399,9 (50,94) 404,5
25.; 75. Perzentil	383,8; 406,8	353,0; 413,0	365,8; 413
Min; Max Patientenjahre in der Studie ²	366; 425 1,09	336; 538 1,10	336; 538 1,09

¹ Zu Beginn der EMBRACE-Studien nahmen 21 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

 $ITT = Intention-to-treat, \ Max = Maximum, \ Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ SD = Standard \ Deviation$

Die Patienten der EMBRACE wurden im Mittel über ein Jahr innerhalb der SHINE-Studie beobachtet. Frühe und späte Nusinersen-Gabe waren vergleichbar (Tabelle 4-101). EMBRACE-Patienten nahmen bereits ca. zwei Jahre (28 Monate) in der Open-Label-Extension-Phase der Indexstudie teil und sind demnach insgesamt schon ca. 3 Jahre nachbeobachtet.

Tabelle 4-102: Anzahl der verabreichten Dosen Nusinersen in der SHINE-EMBRACE-Studie

SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Total
N^1	6	14	20
Verabreichte Dosen Nusi	nersen		
Anzahl Dosen (n)			
MW (SD)	4,0 (0,00)	3,9 (0,66)	3,9 (0,55)
Median	4	4	4
25.; 75. Perzentil	4,0; 4,0	3,2; 4,0	4,0; 4,0
Min; Max	4; 4	3; 5	3; 5
Verabreichte Menge (mg)		
MW (SD)	48,0 (0,00)	46,3 (7,96)	46,8 (6,63)
Median	48	48	48
25.; 75. Perzentil	48,0; 48,0	39,0; 48,0	48; 48
Min; Max	48; 48	36; 60	36; 60

¹ Zu Beginn der EMBRACE-Studien nahmen 21 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

² Berechnet als Anzahl der Studientage geteilt durch 365,25

Die Patienten der EMBRACE-Studie erhielten im Mittel 3,9 Dosen Nusinersen (SD: 0,55) innerhalb der SHINE-Studie. Anzahl und Menge war bei frühe und später Nusinersen-Gabe vergleichbar (Tabelle 4-102).

Tabelle 4-103: Alter beim letzten Studienbesuch in der SHINE-EMBRACE-Studie

SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Total 20				
N^1	6	14					
Alter beim letzten Studienbesuch (Tage)							
MW (SD) Median 25.; 75. Perzentil Min; Max	2119,2 (480,56) 1903 1807,5; 2237,0 1777; 3008	1930,7 (261,36) 1878 1782,0; 1936,0 1608; 2676	1987,2 (339,65) 1878 1796,5; 2018,0 1608; 3008				

¹ Zu Beginn der EMBRACE-Studien nahmen 21 Patienten teil. 1 Patient nahm nicht an der SHINE-Studie teil.

Die Patienten der EMBRACE-Studie, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 5,8 Jahre alt (2119,2 Tage, SD: 480,56 Tage/1,3 Jahre). Patienten der EMBRACE-Studie, welche spät mit Nusinersen behandelt wurden, waren im Mittel zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 5,3 Jahre alt (1930,7 Tage, SD: 261,36 Tage/0,7 Jahre) (Tabelle 4-103).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie SHINE-EMBRACE umfasste Patienten mit infantiler als auch mit später einsetzender 5q-SMA. Bei 70 % der Patienten lagen 3 SMN2-Kopien, bei 30 % der Patienten 2 SMN2-Kopien vor (Tabelle 4-100). Der Großteil (65 %) stammte aus Nordamerika oder Europa (25 %). Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Patienten waren zu 60 % nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 10,5 Monaten (SD: 2,71). Das Alter bei Symptombeginn lag bei 6,1 Monaten (SD: 2,74).

Beschreibung der SHINE-Studie

Die SHINE-Studie ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen (12 mg; intrathekal) bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. In den Studien CS3A und ENDEAR wurden Patienten mit infantiler SMA untersucht, in den Studien CHERISH und CS12 Patienten mit später einsetzender SMA. Die Studie EMBRACE war eine Auffangstudie für Patienten, die nicht in ENDEAR oder CHERISH eingeschlossen werden konnten. Die Patienten konnten im Anschluss an die Indexstudie in die Studie SHINE übergehen.

ITT = Intention-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SD = Standard Deviation

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase und einer anschließenden Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen), einer Post-Treatment Bewertungen, Follow-up-Phasen sowie einer End-Of-Study Bewertung. Die Laufzeit der Studie ist auf 5 Jahre angelegt von Tag 1 des modifizierten Erhaltungsdosis-Regime (MMDR) bis zu Tag 1800. Die Studie wird in 14 Ländern an 36 Studienzentren durchgeführt. Anhand der Indexstudie sowie der vorherigen Behandlung wurden die Patienten in eine von 6 Gruppen eingeschlossen: 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4. Bei Patienten, die zuvor in den randomisiert-kontrollierten Studien eingeschlossen waren, erfolgte eine 2-stufige Behandlungsphase, um die Verblindung der Indexstudie aufrecht zu erhalten.

Die Studie läuft derzeit noch. Das geplante Studienende ist 2023.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 27. August 2019.

Die Einschlusskriterien der SHINE-Studie sind:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten je nach Alter des Patienten und der institutionellen Richtlinien,
- Abschluss der Indexstudie gemäß Studienprotokoll oder aufgrund der Entscheidung des Sponsors (z. B. vorzeitiger Abschluss der Indexstudie) innerhalb der vorausgehenden 16 Wochen
- Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes
- Patienten, die sich nach Einschätzung des Prüfarztes im gebärfähigen Alter befinden, müssen folgendes erfüllen
 - a. Frauen müssen bei Screening einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und müssen zustimmen für die Dauer der Studie angemessene Kontrazeptionsmethoden durchzuführen. Angemessene Kontrazeptionsmethode sind Abstinenz, Barriere-Methoden, intrauterine Verhütungsmittel oder zugelassene Hormonprodukte.
 - b. Männer müssen für die Dauer der Studie abstinent sein oder müssen angemessene Kontrazeptionsmethoden verwenden (z. B. Kondom zusammen mit spermizider Wirkung von Schaum/Gel/Film/Creme/Suppositorien)
 - c. Abstinenz ist nur als wahre Abstinenz akzeptabel (z. B. wenn dies der bevorzugte oder übliche Lebensstil ist). Periodische Abstinenz (z. B. Abstinenz für die Dauer der Studie) und Unterbrechungen sind keine akzeptierten Kontrazeptionsmethoden.

Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe:

- Ein neuer medizinischer Zustand oder Verschlechterung eines bestehenden medizinischen Zustandes, der nach Einschätzung des Prüfarztes dazu führt, dass der Patient nicht für einen Studieneinschluss geeignet ist oder die Studiendurchführung beeinflussen könnte
- Klinisch signifikante Abnormalitäten in der Hämatologie oder klinisch chemischer Parameter oder im Elektrokardiogramm, bestimmt durch den Prüfarzt des Studienzentrums bei Screening-Besuch, die den Patienten nicht für die Studienteilnahme qualifizieren
- Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten
- Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der Best-Supportive-Care (BSC) für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten
- Behandlung mit einem Prüfpräparat, biologischen Wirkstoff oder Präparat innerhalb von einem Monat nach Screening oder 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem was länger ist

Primäre Endpunkte:

- UEs und SUEs
- Vitalzeichen und Gewicht
- Neurologische Untersuchungen
- Klinische Laboruntersuchungen (Serumanalyse, Hämatologie, Urinanalyse und Protein in Urin)
- Blutgerinnungsparameter
- EKG
- Anwendung von Begleitmedikationen

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten, die motorische Meilensteine erreicht haben, mittels Kriterien der WHO und/oder Subskala 2 des HINE
- Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (Tracheotomie oder ≥ 16 Stunden Beatmung/Tag dauerhaft für > 21 Tage in Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses
- Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen
- Veränderung zu Baseline anhand von motorischen Funktionstests: CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT

- Wachstumsparameter
- Anteil der CMAP-Responder
- Anzahl der erreichten motorischen Meilensteine pro Patient
- Anteil der Patienten, die das selbstständige Stehen erreicht haben
- Anteil der Patienten, die das Gehen mit Unterstützung erreicht haben
- Veränderungen im CGI-I
- Anzahl der schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse
- Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen
- Veränderung zu Baseline des Cobb-Winkels der thorakolumbale Wirbelsäule gemessen mit Röntgenstrahlung
- Veränderungen in Lebensqualitätsuntersuchungen (ACEND)
- Krankheitsbezogene Hospitalisierungen und UE
- Überlebensrate

Explorative Endpunkte:

- SMA Datensammlung von Geschwistern des Patienten mit SMA, wenn Einwilligung gegeben wurde
- Kognitive Beurteilung (Bayley-III für Patienten im Alter von 1 Monat bis 42 Monaten; DAS-II für Patienten im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten bis 17 Jahren und 11 Monaten; WAIS-IV für Patienten im Alter zwischen 16 Jahren und 89 Jahren)

Explorative/Pharmakogenomische Endpunkte:

- CSF Proben können analysiert werden, um SMA Biomarker (SMN Protein) Konzentrationen zu bestimmen und Veränderungen zu Baseline
- RNA/DNA Analyse zur Bestimmung von genetischen Faktoren, die im Zusammenhang mit SMA stehen

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. Die validierten Messinstrumente sowie die Erhebung von per se patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten lassen aber eine valide Beurteilung der Effekte zu.

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 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<i>Mortalität</i> Überlebensrate	<i>Morbidität</i> Tod oder	<i>Morbidität</i> Dauerhafte	<i>Morbidität</i> HINE	<i>Morbidität</i> CHOP
	Oberiebenstate	dauerhafte Beatmung	Beatmung	(Subskala 2)	INTEND
SHINE-ENDEAR	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-CS3A	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-CHERISH	ja	nein	nein	nein	nein
SHINE-CS12	ja	nein	nein	nein	nein
SHINE-EMBRACE	ja	ja	ja	nein	nein
	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	
	HFMSE	RULM	6MWT	WHO Meilen- steine	
SHINE-ENDEAR	nein	nein	nein	nein	
SHINE-CS3A	nein	nein	nein	nein	
SHINE-CHERISH	ja	ja	nein	ja	
SHINE-CS12	ja	ja	ja	nein	
SHINE-EMBRACE	nein	nein	nein	nein	
	Lebensqualität ACEND				
SHINE-ENDEAR	nein				
SHINE-CS3A	nein				
SHINE-CHERISH	ja				
SHINE-CS12	ja				
SHINE-EMBRACE	nein				
	Sicherheit	Sicherheit	Sicherheit	Sicherheit	Sicherheit
	Hospitalisierungen	Schwer- wiegende respiratorische Ereignisse	UEs	SUE	Therapie- abbrüche aufgrund von UEs
SHINE-ENDEAR	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-CS3A	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-CHERISH	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-CS12	ja	ja	ja	ja	ja
SHINE-EMBRACE	ja	ja	ja	ja	ja

6MWT = 6-minute Walk Test, ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, RULM = Revised Upper Limb Module, 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 4-105: Operationalisierung des Endpunktes "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	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.
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:
	Anzahl Überlebende
	Zeit bis zum Tod
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Basis der Analyse ist das Safety Set. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.
ARR = Ab	solute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

4.3.2.3.3.1.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-106: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen

CHINE	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe				
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert				
N^1	41	81	RR	OR	ARR		
Überlebensrate							
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,45	3,02	0,24		
Ja (%) Nein (%)	54 46	78 22	[1,066; 1,971] 0,0179	[1,349; 6,774] 0,0072	[0,064; 0,419] 0,0077		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ BSC = Best-Supportive-Care, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ RR = Relatives \ Risiko$

Tabelle 4-107: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum Tod				
n (%)	19 (46)	18 (22)		
10. Perzentil (Wochen)	5,4	16,3		
25. Perzentil (Wochen)	14,3	NA	0,84	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [23,1; NA]	NA [NA; NA]	[0,739; 0,957] 0,0085	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Eine frühe Nusinersen-Gabe bietet auch langfristig Vorteile hinsichtlich des Überlebens. Früh mit Nusinersen-behandelte Patienten zeigte ein signifikant höheres Überleben (Überlebensrate p = 0.0179, Zeit bis zum Tod p = 0.0085) (Tabelle 4-106, Tabelle 4-107, Abbildung 4-3). Aber auch später behandelte Nusinersen-Patienten überleben im Gegensatz zum natürlichen Verlauf, hier tritt der Tod normalerweise in einem Alter von 2 Jahren ein [8-10].

Die meisten Todesfälle (39 % unter BSC und 14 % unter Nusinersen, Modul 4 A.1) der ENDEAR-Studie traten innerhalb der ersten 6 Monate (Tag 182) der Indexstudie auf. Sechs Todesfälle traten während der Studie SHINE auf.

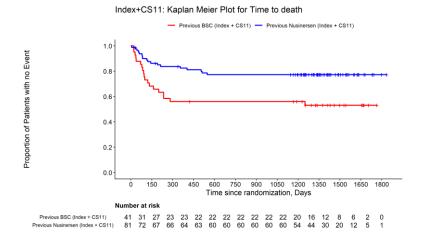


Abbildung 4-3: SHINE-ENDEAR — Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"

4.3.2.3.3.1.2 Infantile SMA: CS3A

Analyse

Tabelle 4-108: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen

SHINE CCA	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Überlebensrate			
n (%)	20 (100)		
Ja (%)	75		
Nein (%)	25		
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten an	alysiert.		

Tabelle 4-109: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Zeit bis zum Tod		
n (%)	5 (25)	
10. Perzentil (Wochen)	20,2	
25. Perzentil (Wochen)	128,1	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [128,1; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Bei der CS3A-Studie mit infantilen SMA-Patienten überleben 75 % der Patienten auch über die natürliche Lebenserwartung von 2 Jahren hinaus [8-10] (Tabelle 4-108, Tabelle 4-109 und Abbildung 4-4).

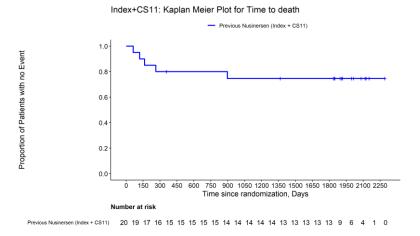


Abbildung 4-4: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"

4.3.2.3.3.1.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-110: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	42	84	RR	OR	ARR	
Überlebensrate	Überlebensrate					
n (%)	42 (100)	84 (100)	1,01	2,02	0,01	
Ja (%) Nein (%)	98 2	99 1	[0,960; 1,067] 0,6524	[0,123; 33,189] 0,6212	[-0,040; 0,064] 0,6512	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Tabelle 4-111: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
(ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum Tod				
n (%)	1 (2)	1 (1)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	0,86	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,490; 1,505] 0,5938	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse,

OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Im Laufe der Extension innerhalb der SHINE-Studie verstarben zwei Patienten, ein Patient welcher früh mit Nusinersen behandelt wurde und ein Patient, welcher erst spät mit Nusinersen behandelt wurde (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111 und Abbildung 4-5).

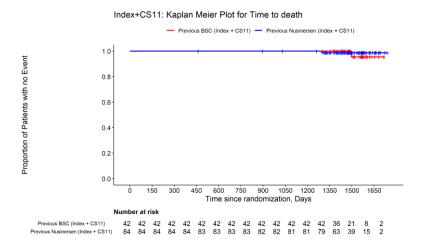


Abbildung 4-5: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod"

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.1.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Es verstarb kein Patient der CS12-Studie, weder in der Index-Studie noch in der Extensionsstudie SHINE.

4.3.2.3.3.1.5 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-112: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Überlebensrate" – weitere Untersuchungen

	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinerse	en-Gabe vs. späte N	Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE- EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	7	14	RR	OR	ARR	
Überlebensrate						
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,19	6,69	0,14	
Ja (%) Nein (%)	86 14	100 0	[0,842; 1,681] 0,3249	[0,239; 187,278] 0,2634	[-0,116; 0,402] 0,2801	

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

Tabelle 4-113: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod" – weitere Untersuchungen

SHINE-EMBRACE	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	7	14	p-Wert	
Zeit bis zum Tod				
n (%)	1 (14)	0 (0)		
10. Perzentil (Wochen)	41,3	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	0,01	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [41,3; NA]	NA [NA; NA]	[0,000; Inf] 0,9996	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat,

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Ein Patient der EMBRACE-Studie verstarb am Ende der randomisierten Phase. Innerhalb der SHINE-Studie verstarb kein weiterer Patient (Tabelle 4-112, Tabelle 4-113 und Abbildung 4-6).

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat,

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse,

OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

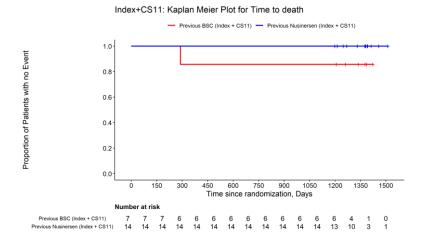


Abbildung 4-6: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod" $\,$

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 4-114: Operationalisierung des Endpunktes "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung				
SHINE	Die Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung wurde in der Studie SHINE für infantile SMA Patienten aus der Studie ENDEAR, EMBRACE und CS3A erfasst.				
	ENDEAR- und EMBRACE-Patienten:				
	Eine respiratorische Intervention war definiert als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie.				
	CS3A-Patienten:				
	Die Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung war der primäre Endpunkt der Studie. Eine respiratorische Intervention war definiert als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung. Definition eines reversiblen Ereignisses: 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 (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.				
	Erhebungszeitraum: Die Dauer der Beatmung während der Studien wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.				
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:				
	Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung				

Studie	Operationalisierung	
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE	
	Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.	
Ag = Hep	ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, CSF = Cerebrospinal fluid, HepB Ag = Hepatitis B Antigen, OP = Operation, OR = Odds Ratio, PCR = Polymerase Chain Reaction, RR = Relatives Risiko SMA = Spinale Muskelatrophie, strep = Streptokokken	

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.

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.3.2.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-115: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.		
SHINE-ENDEAR -	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	 späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI] 		
N^1	41	81	p-Wert		
Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 21 Tage in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)					
n (%)	34 (83)	40 (49)			
10. Perzentil (Wochen)	5,1	8,0			
25. Perzentil (Wochen)	12,1	14,4	0,87		
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	22,6 [13,6; 31,3]	75,0 [36,3; NA]	[0,795; 0,959] 0,0044		
75. Perzentil (Wochen)	51,4	NA			
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA			

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentile erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Die meisten dieser Ereignisse traten während der Indexstudie auf. Signifikant geringere Chance für Patienten unter frühzeitiger Nusinersen-Therapie beatmet werden zu müssen oder zu versterben (p = 0,0044). Der Median lag unter vorangegangener BSC-Therapie lediglich bei 22,60 Wochen, wohingegen Nusinersen-behandelte Patienten erst nach 75 Wochen den Median erreichten (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-7).

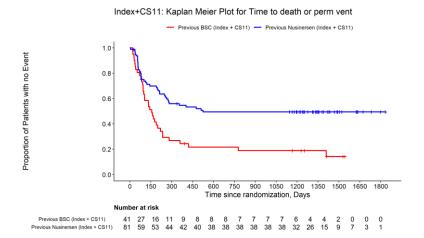


Abbildung 4-7: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung"

4.3.2.3.3.2.2 Infantile SMA: CS3A

Tabelle 4-116: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen

CHINE CCA	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS3A			
N^1	20		
Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 14 Tage in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)			
n (%)	9 (45)		
10. Perzentil (Wochen)	17,4		
25. Perzentil (Wochen)	32,6		
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [27,6; NA]		
75. Perzentil (Wochen)	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA		

Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Es wurden 9 Patienten (45 %) dauerhaft beatmet oder verstarben (Tabelle 4-116 und Abbildung 4-8).

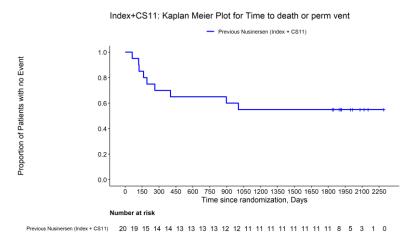


Abbildung 4-8: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung"

4.3.2.3.3.2.3 EMBRACE-Studie

Kein Patient der EMBRACE-studie wurde dauerhaft beatmet, lediglich ein Patient verstarb kurz vor der Beendigung der randomisierten Phase. Auf eine Darstellung der Daten zum Endpunkt "Zeit bis zum Tod oder dauerhaften Beatmung" wird verzichtet.

4.3.2.3.3.3 Dauerhafte 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 4-117: Operationalisierung des Endpunktes "Dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung				
SHINE	Im Endpunkt Beatmung werden verschiedene Variablen basierend auf der Erfassung der Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung für Patienten aus ENDEAR, EMBRACE und CS3A ausgewertet.				
	ENDEAR- und EMBRACE-Patienten:				
	Eine respiratorische Intervention war definiert als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie.				
	CS3A-Patienten:				
	Die Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung war der primäre Endpunkt der Studie. Eine respiratorische Intervention war definiert als invasive oder nicht invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für ≥ 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung.				
	<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:				
	1. Fieber von 38,9°C (Messung im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual)				
	2. Infektion:				
	3. Blut-, Sputum-, Rachen- oder CSF-Kultur positiv für Viren, Bakterien oder Pilze				
	4. Blut-, Rachen-, Sputum- oder CSF-Virus-Polymerase-Kettenreaktion-positiv (PCR)				
	5. 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 				
	7. Chirurgische Eingriffe				
	8. Operation (d. h. Magensonde, orthopädische Eingriffe)				
	9. 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.				
	Erhebungszeitraum: Die Dauer der Beatmung während der Studie wurde über ein täglich auszufüllendes Tagebuch erhoben.				
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:				
	Zeit bis zur dauerhaften Beatmung				
	Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung				
	<u>Statistische Auswertung:</u> zweiarmige Studien: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde				

Studie	Operationalisierung
	entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
	Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
	Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.
HepB = H	osolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, CSF = Cerebrospinal fluid, epatitis B, OR = Odds Ratio, PCR = Polymerase Chain Reaction, RR = relatives Risiko, eptokokken

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.

4.3.2.3.3.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-118: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen

SHINE- ENDEAR	Behandlun Späte Nusinersen- Gabe	gsgruppen Frühe Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gal Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		Nusinersen-Gabe	
N^1	41	81	RR OR		ARR	
Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 21 Tage in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)						
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,20	1,68	0,12	
Ja (%) Nein (%)	59 41	70 30	[0,896; 1,613] 0,2194	[0,769; 3,682] 0,1930	[-0,062; 0,299] 0,1991	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-119: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe		
ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41		p-Wert	
eines akuten reversiblen E	• ,		1 Tage in der Abwesenheit	
10. Perzentil (Wochen)	13,6	8,3		
25. Perzentil (Wochen)	20,4	37,6	0,90	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	60,1 [24,3; NA]	NA [NA; NA]	[0,791; 1,020] 0,0994	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Patienten unter später Nusinersen-Therapie wurden häufiger und frühzeitiger dauerhaft beatmungspflichtig. Die Daten werden allerdings nur bei einer Gruppengröße von 10 Patienten, analog den IQWiG-Methoden, als relevant betrachtet und die Aussagen ab Tag 300 sind aufgrund der geringen Anzahl an spät Nusinersen-therapierten Patienten nur eingeschränkt interpretierbar (Tabelle 4-118, Tabelle 4-119 und Abbildung 4-9).

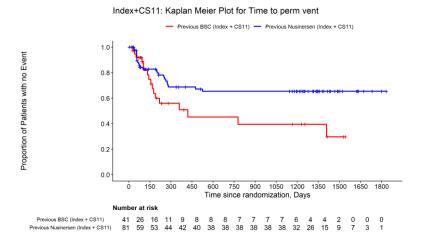


Abbildung 4-9: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung"

4.3.2.3.3.3.2 Infantile SMA: CS3A

Tabelle 4-120: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen

SHINE CC2 A	Behandlungsgruppe					
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe					
N^1	20					
Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 14 Tage in der Abwesenheit eines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)						
n (%)	20 (100)					
Ja (%) Nein (%)	80 20					
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten	analysiert.					

Tabelle 4-121: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe				
N	20				
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 14 Tage in der Abwesenhoeines akuten reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie)					
n (%)	4 (20)				
10. Perzentil (Wochen)	27,6				
25. Perzentil (Wochen)	NA				
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [143,3; NA]				
75. Perzentil (Wochen)	NA				
90. Perzentil (Wochen)	NA				

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population,

Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

In der Studie CS3A, in der alle Patienten Nusinersen erhielten, waren 20 % der Patienten dauerhaft beatmet, verglichen mit 30 % der Patienten mit ausschließlicher Nusinersen-Therapie der ENDEAR-Studie (Tabelle 4-118 und Tabelle 4-120). Nach Tag 1050 wurde kein zusätzlicher Patient der SHINE-CS3A mehr dauerhaft beatmet (Tabelle 4-121 und Abbildung 4-10).

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

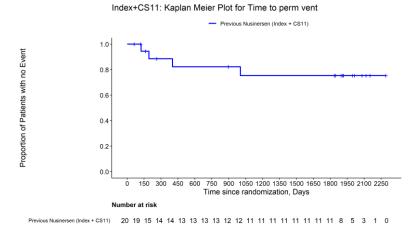


Abbildung 4-10: SHINE-CS3A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung"

4.3.2.3.3.3 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-122: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE- EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	7	14	RR OR ARR		
Anzahl der Pati	enten ohne daue	erhafte Beatmu	ng		
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,03	1,93	0,00
Ja (%) Nein (%)	100 0	100 0	[0,842; 1,262] 0,7664	[0,035; 107,455] 0,7478	[0,000; 0,000] NA

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, NA = Not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Innerhalb der EMBRACE-Studie wurde auch langfristig kein Patient beatmet. Dies verdeutlicht die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung der Beatmungspflichtigkeit (Tabelle 4-122).

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 4-123: Operationalisierung des Endpunktes "HINE (Subskala 2)" — weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Der HINE-Score wurde in der Studie SHINE für die Studien ENDEAR und CS3A ausgewertet.
	Er 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 [39; 40].
	<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

Erhobene motorische Meilensteine des HINE – Subskala 2

Motorischer Meilenstein	Verbesserung						
Bewusstes Greifen	Kein Greifen	Verwendet die ganze Hand	Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen	Pinzettengriff			
Fähigkeit zu treten (in Supination)	Kein Treten	Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben	Treten nach oben (vertikal) (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)		
Stehen	Kann das eigene	Kann das eigene	Stehen mit Hilfe	Stehen ohne Hilfe			

Stand: 01.12.2020

Studie	Operationalis	Operationalisierung							
		Gewicht nicht halten	Gewicht halten (4 – 5 Monate)	(8 Monate)	(12 Monate)				
	Gehen	Kein Gehen	Federnd gehen (6 Monate)	Herumgehen (mit Festhalten) (11 Monate)	Unabhängiges Gehen (15 Monate)				
	Quelle: adaption	ert nach Haataja, 19	999 [39]	•					

Detaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine

Motorische	Detaillierte Beschreibung*
Meilensteine	
Freies Sitzen	Das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden aufrecht mit erhobenen Kopf. Das Kind verwendet weder Arme noch Hände, um der Körper ins Gleichgewicht zu bringen oder seine Position zu unterstützen.
Krabbeln auf Händen	
und Knien	Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselne vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegunger aus (mindestens drei nacheinander).
Stehen mit	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und häl
Unterstützung	sich dabei an einem fest stehenden Gegenstand (z. B. Möbel) mi beiden Händen fest, ohne sich abzustützen. Der Körper berühr nicht den feststehenden Gegenstand und die Beine tragen der Hauptteil des Körpergewichts. Das Kind steht mit diese Unterstützung mindestens 10 Sekunden lang.
Gehen mit	Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter Position
Unterstützung	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 au den Zehen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % de Gewichts des Kindes. Es besteht kein Kontakt mit einer Person ode 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 Körpergewicht trägt. Es besteht kein Kontakt mit einer Person oder einen Gegenstand.
_	kriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG umsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)

Scoring: Der Gesamtscore der Subskala 2 beträgt 26.

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

Studie Operationalisierung

<u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung der motorischen Meilensteine anhand der HINE Subskala 2 fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline), sowie an den folgenden Tagen statt:

- Gruppe 1A und 1B (ENDEAR) an Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818 und 1058
- Gruppe 4 (CS3A): Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298 und 1538

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

- Der Patient zeigte eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte in der Kategorie "Fähigkeit zu treten" oder erreichte in dieser Kategorie den Höchstwert (Zehen berühren) oder der Patient zeigte eine Verbesserung um 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND
- Der Patient zeigte in mehr Items (Ausnahme: bewusstes Greifen) eine Verbesserung [definiert in (i)] als eine Verschlechterung. Für die Kategorie "Fähigkeit zu treten" galt hierbei analog zu (i), dass eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder auf den Wert 0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt (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.

Die Kriterien in den Studien CS3A und ENDEAR waren unterschiedlich. Für die Analysen in der Studie SHINE wurde diejenigen aus der Studie ENDEAR verwendet.

Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:

- Veränderung zu Baseline
- Anzahl der Responder
- Zeit bis zum Responder

Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE.

Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

BSC = Best-Supportive-Care, 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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Stand: 01.12.2020

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.

4.3.2.3.3.4.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-124: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "HINE-Responder (Subskala 2)" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusiners	sen-Gabe vs. späte N	usinersen-Gabe	
SHINE- ENDEAR	Späte Frühe Nusinersen- Gabe Gabe		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	41	81	RR	OR	ARR	
HINE-Respon	nder (Subskala 2)					
Zu Tag 64						
n (%)	33 (80)	70 (86)	1,58	1,84	0,11	
Ja (%) Nein (%)	20 80	31 69	[0,784; 3,192] 0,2004	[0,745; 4,552] 0,1860	[-0,044; 0,271] 0,1580	
Zu Tag 183	-	1	,			
n (%)	25 (61)	65 (80)	8,86	14,84 [3,352; 65,665] 0,0004	0,38 [0,257; 0,510] < 0,0001	
Ja (%) Nein (%)	5 95	43 57	[2,241; 35,018] 0,0019			
Zu Tag 302		l.	1	l		
n (%)	20 (49)	51 (63)	31,24	49,16 [2,918; 828,131] 0,0069	0,37 [0,265; 0,476] < 0,0001	
Ja (%) Nein (%)	0 100	37 63	[1,959; 498,399] 0,0149			
Zu Tag 394		l.	1	l		
n (%)	18 (44)	53 (65)	41,49	81,00	0,49	
Ja (%) Nein (%)	0 100	49 51	[2,615; 658,100] 0,0082	[4,819; 1361,456] 0,0023	[0,385; 0,603] < 0,0001	
Zu Tag 578	-	1				
n (%)	20 (49)	51 (63)	21,26	43,08	0,49	
Ja (%) Nein (%)	2 98	52 48	[3,033; 149,015] 0,0021	[5,648; 328,521] 0,0003	[0,376; 0,613] < 0,0001	
Zu Tag 818		•	1			
n (%)	12 (29)	22 (27)	4,56	5,57	0,17	
Ja (%) Nein (%)	5 95	22 78	[1,110; 18,692] 0,0353	[1,225; 25,333] 0,0262	[0,061; 0,285] 0,0024	

Stand: 01.12.2020

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N ¹	41	81	RR OR ARR			
Zu Tag 1058						
n (%)	2 (5)	8 (10)	3,54	3,78	0,06	
Ja (%) Nein (%)	2 98	9 91	[0,451; 27,837] 0,2290	[0,450; 31,850] 0,2208	[-0,015; 0,139] 0,1157	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-125: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur HINE-Responder" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum HINE-Respo	nder (Subskala 2)			
n (%)	9 (22)	57 (70)		
10. Perzentil (Wochen)	9,1	9,1		
25. Perzentil (Wochen)	14,1	10,0	1,31	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	141,4 [NA; NA]	26,1 [71],1; 32,1]	[1,137; 1,519] 0,0002	
75. Perzentil (Wochen)	141,4	57,7		
90. Perzentil (Wochen)	141,4	145,4		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Aufgrund der geringen Gruppengröße (< 10 Patienten pro Behandlungsarm) werden nur die Daten bis zu einer Beobachtungsdauer von bis zu 818 Tagen als aussagekräftig bewertet (p = 0,0353). Es zeigte sich langfristig eine signifikant höhere Responderrate im HINE-2 bei einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe (Tabelle 4-124 und Tabelle 4-126).

Eine frühzeitig Behandlung mit Nusinersen verbessert die motorischen Fähigkeiten gemessen anhand des HINE-2 signifikant und der Effekt hält langfristig an (p = 0,0002) (Tabelle 4-125, Abbildung 4-11). Aber auch später mit Nusinersen behandelte Patienten zeigen eine starke Verbesserung nach Einschluss in die SHINE-Studie (Abbildung 4-11).

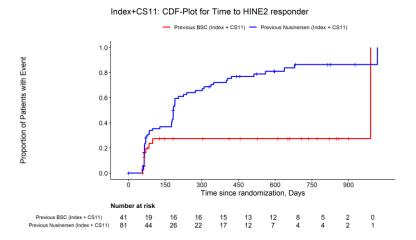


Abbildung 4-11: SHINE-ENDEAR – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur HINE-2-Responder"

Tabelle 4-126: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Veränderung zu Basel	line HINE (Subskala 2)			
n	41	81		
MW (SD)	0,68 (1,083)	0,57 (0,790)	-	
Zu Tag 64				
n (%)	33 (80)	70 (86)	LS MD	
MW (SD)	0,09 (1,011)	0,70 (1,376)	0,47 [-0,062; 1,003] 0,0827	
LS MW (SE)	0,19 (0,218)	0,66 (0,148)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,248; 0,618	0,363; 0,949	0,48 [0,056; 0,894] 0,0263	
Zu Tag 183				
n (%)	25 (61)	65 (80)	LS MD	
MW (SD)	-0,20 (0,866)	1,89 (2,507)	2,48 [1,452; 3,498] < 0,0001	
LS MW (SE)	-0,48 (0,430)	2,00 (0,259)	Hedges' g	
95 %-KI	-1,331; 0,378	1,484; 2,513	0,95 [0,467; 1,432] 0,0001	
Zu Tag 302				
n (%)	20 (49)	51 (63)	LS MD	
MW (SD)	-0,55 (1,146)	3,12 (3,756)	4,01 [2,282; 5,737] < 0,0001	
LS MW (SE)	-0,80 (0,721)	3,21 (0,440)	Hedges' g	
95 %-KI	-2,236; 0,645	2,335; 4,093	1,12 [0,565; 1,666] 0,0001	

CHINE ENDEAD	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zu Tag 394	-			
n (%)	18 (44)	53 (65)	LS MD	
MW (SD)	-0,61 (1,195)	4,04 (4,019)	4,75 [2,788; 6,707] < 0,0001	
LS MW (SE)	-0,68 (0,838)	4,06 (0,477)	Hedges' g	
95 %-KI	-2,358; 0,989	3,110; 5,016	1,30 [0,721; 1,877] <0,0001	
Zu Tag 578				
n (%)	20 (49)	51 (63)	LS MD	
MW (SD)	-0,45 (1,395)	6,18 (4,873)	6,76 [4,600; 8,933] <0,0001	
LS MW (SE)	-0,55 (0,904)	6,22 (0,550)	Hedges' g	
95 %-KI	-2,354; 1,256	5,117; 7,313	1,56 [0,976; 2,136] <0,0001	
Zu Tag 818				
n (%)	12 (29)	22 (27)	LS MD	
MW (SD)	0,08 (1,676)	7,41 (5,629)	7,09 [3,430; 10,740] 0,0004	
LS MW (SE)	0,24 (1,398)	7,32 (1,008)	Hedges' g	
95 %-KI	-2,621; 3,099	5,263; 9,385	1,53 [0,730; 2,337] 0,0002	

SHINE-ENDEAR	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Zu Tag 1058			
n (%)	2 (5)	8 (10)	LS MD
MW (SD)	1,00 (1,414)	8,50 (5,928)	3,76 [-3,184; 10,706] 0,2226
LS MW (SE)	3,99 (2,300)	7,75 (0,955)	Hedges' g
95 %-KI	-1,921; 9,904	5,298; 10,206	1,22 [-0,477; 2,911] 0,1593

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

BSC = Best-Supportive-Care, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination,

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-127: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) mit Item bewusstes Greifen im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

SHINE-ENDEAR	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Veränderung zu Baselin	e HINE (Subskala 2)		
n	41	81	
MW (SD)	1,54 (1,286)	1,31 (1,080)	-
Zu Tag 64			
n (%)	33 (80)	70 (86)	LS MD
MW (SD)	0,55 (1,438)	1,04 (1,564)	0,27 [-0,363; 0,898] 0,4018

	Behandlu	Behandlungsgruppen Frühe Nusine späte Nusin	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
LS MW (SE)	0,70 (0,258)	0,97 (0,175)	Hedges' g
95 %-KI	0,189; 1,215	0,622; 1,316	0,32 [-0,093; 0,740] 0,1276
Zu Tag 183			
n (%)	25 (61)	65 (80)	LS MD
MW (SD)	0,00 (1,354)	2,65 (2,825)	2,92 [1,740; 4,101] <0,0001
LS MW (SE)	-0,20 (0,496)	2,72 (0,299)	Hedges' g
95 %-KI	-1,184; 0,788	2,128; 3,317	1,04 [0,558; 1,532] <0,0001
Zu Tag 302			
n (%)	20 (49)	51 (63)	LS MD
MW (SD)	0,00 (1,414)	4,12 (4,250)	4,45 [2,458; 6,436] <0,0001
LS MW (SE)	-0,24 (0,831)	4,21 (0,507)	Hedges' g
95 %-KI	-1,896; 1,422	3,198; 5,222	1,10 [0,553; 1,652] 0,0001
Zu Tag 394			
n (%)	18 (44)	53 (65)	LS MD
MW (SD)	-0,11 (1,568)	5,30 (4,589)	5,50 [3,262; 7,733] <0,0001
LS MW (SE)	-0,17 (0,957)	5,32 (0,546)	Hedges' g
95 %-KI	-2,085; 1,737	4,234; 6,413	1,32 [0,740; 1,898] <0,0001
Zu Tag 578			
n (%)	20 (49)	51 (63)	LS MD
MW (SD)	0,05 (1,605)	7,76 (5,541)	7,87 [5,433; 10,310] <0,0001

CHINE ENDEAD	Denandrangsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
LS MW (SE)	-0,06 (1,017)	7,81 (0,618)	Hedges' g
95 %-KI	-2,092; 1,967	6,575; 9,043	1,59 [1,009; 2,176] <0,0001
Zu Tag 818			,
n (%)	12 (29)	22 (27)	LS MD
MW (SD)	0,75 (2,454)	9,09 (6,316)	8,09 [3,953; 12,236] 0,0004
LS MW (SE)	0,91 (1,586)	9,00 (1,144)	Hedges' g
95 %-KI	-2,334; 4,153	6,664; 11,344	1,53 [0,729; 2,335] 0,0002
Zu Tag 1058			
n (%)	2 (5)	8 (10)	LS MD
MW (SD)	1,50 (0,707)	10,38 (6,927)	2,26 [-10,172; 14,686] 0,6603
LS MW (SE)	6,79 (4,054)	9,05 (1,552)	Hedges' g
95 %-KI	-3,626; 17,215	5,063; 13,040	1,24 [-0,462; 2,935] 0,1537

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

SD = Standardabweichung

Auch mit Einbeziehen aller Items (inklusive bewusstes Greifen) zeigte sich ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen.

4.3.2.3.3.4.2 Infantile SMA: CS3A

 $\label{lem:condition} Tabelle~4-128:~SHINE-CS3A-Ergebnisse~f\"{u}r~,\\ HINE-Responder~(Subskala~2)``-~weitere~Untersuchungen$

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
HINE-Responder (Subskala 2)			
Zu Tag 15			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Zu Tag 29			
n (%)	18 (90)		
Ja (%) Nein (%)	30 70		
Zu Tag 64			
n (%)	19 (95)		
Ja (%) Nein (%)	55 45		
Zu Tag 183			
n (%)	17 (85)		
Ja (%) Nein (%)	40 60		
Zu Tag 302			
n (%)	17 (85)		
Ja (%) Nein (%)	45 55		
Zu Tag 394	·		
n (%)	15 (75)		
Ja (%) Nein (%)	45 55		
Zu Tag 578	·		
n (%)	15 (75)		
Ja (%) Nein (%)	55 45		
Zu Tag 818			
n (%)	15 (75)		
Ja (%) Nein (%)	60 40		

CHAIR CC2 A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Zu Tag 1058	•	
n (%)	14 (70)	
Ja (%)	55	
Nein (%)	45	
Zu Tag 1298	•	
n (%)	8 (40)	
Ja (%)	35	
Nein (%)	65	
Zu Tag 1538	•	
n (%)	2 (10)	
Ja (%)	5	
	95	

Tabelle 4-129: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Veränderung des HINE (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

GWD CGGA	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N	20		
Veränderung des HINE (Subskala 2) im	Vergleich zu Baseline		
Zu Baseline			
n	20		
MW (SD)	1,40 (2,371)		
Zu Tag 15			
n (%)	20 (100)		
MW (SD)	0,05 (1,146)		
Zu Tag 29			
n (%)	18 (90)		
MW (SD)	0,39 (1,195)		
Zu Tag 64	,		
n (%)	19 (95)		
MW (SD)	1,11 (1,449)		
Zu Tag 183			
n (%)	17 (85)		
MW (SD)	2,18 (2,744)		
Zu Tag 302			
n (%)	17 (85)		
MW (SD)	3,12 (4,226)		
Zu Tag 394			
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	3,47 (3,720)		
Zu Tag 578			
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	5,20 (5,130)		
Zu Tag 818			
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	7,60 (5,974)		
Zu Tag 1058			
n (%)	14 (70)		
MW (SD)	9,50 (6,549)		
Zu Tag 1298			
n (%)	8 (40)		

CHINE CCA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N	20
MW (SD)	9,50 (6,094)
Zu Tag 1538	
n (%)	2 (10)
MW (SD)	5,00 (5,657)
1 In der SHIME Studie wurden 12 Petiente	on analyzart

¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standardabweichung

Es werden nur jene Zeitpunkt mit mind. 10 Patienten als aussagekräftig betrachtet.

An Tag 1058 konnten 14 Patienten (70 %) in der Studie SHINE-CS3A beobachtet werden, von diesen waren 55 % HINE (Subskala 2)-Responder (Tabelle 4-128). Die Veränderung zu Baseline an Tag 1058 betrug im Mittel 9,50 (Tabelle 4-129).

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 4-130: Operationalisierung des Endpunktes "CHOP INTEND" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Der CHOP INTEND wurde in der SHINE Studie für die Studien ENDEAR und CS3A ausgewertet.
	Motorische Fähigkeiten wurden mittels des für die infantile SMA validierten CHOP INTEND-Scores ermittelt [11]. 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.
	<u>Domänen:</u> 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 [42].
	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.
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung des CHOP INTEND fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline) und an den folgenden Tagen statt:
	• Gruppe 1A und 1B (ENDEAR): Tag 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058 sowie 1298
	• Gruppe 4 (CS3A): Tag 15, 29, 64, 183, 302, 394, 578, 818, 1058, 1298, 1538, 1778, 2018 sowie 2258.
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:
	Anzahl der CHOP INTEND-Responder
	Zeit bis zu CHOP INTEND-Responder
	Veränderung zu Baseline

Studie	Operationalisierung
	Statistische Auswertung: Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst
	case imputation als Non-Responder gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel
	bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde
	entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit
	einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. LS MWs wurden mittels
	linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei
	Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt
	durch die gepoolte Standardabweichung. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit
	Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable
	bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
	Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie,
	Nusinersen in SHINE
	Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in
	SHINE
	Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.
CHOP INT	END = 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.

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.3.5.1 Infantile SMA: ENDEAR

 $\label{lem:chop_interval} \textbf{Tabelle 4-131: SHINE-ENDEAR} - \textbf{Ergebnisse f\"{u}r} \text{ ,,} \textbf{CHOP INTEND-Responder''} - \textbf{weitere Untersuchungen}$

	Behandlur	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR	OR	ARR	
CHOP INTEN	D-Responder					
Zu Tag 64						
n (%)	32 (78)	70 (86)	19,23	35,35	0,44	
Ja (%) Nein (%)	2 98	47 53	[2,737; 135,157] 0,0030	[4,635; 269,615] 0,0006	[0,326; 0,563] < 0,0001	
Zu Tag 183	1		1	l		
n (%)	25 (61)	65 (80)	52,76	140,15	0,63	
Ja (%) Nein (%)	0 100	63 37	[3,338; 833,779] 0,0049	[8,319; 2361,096] 0,0006	[0,524; 0,735] < 0,0001	
Zu Tag 302	•					
n (%)	20 (49)	50 (62)	19,74	37,14	0,46	
Ja (%) Nein (%)	2 98	48 52	[2,811; 138,621] 0,0027	[4,870; 283,266] 0,0005	[0,338; 0,576] < 0,0001	
Zu Tag 394	<u> </u>					
n (%)	18 (44)	53 (65)	24,30	58,18	0,57	
Ja (%) Nein (%)	2 98	59 41	[3,476; 169,803] 0,0013	[7,617; 444,425] 0,0001	[0,451; 0,685] < 0,0001	
Zu Tag 578						
n (%)	22 (54)	58 (72)	13,41	36,91	0,61	
Ja (%) Nein (%)	5 95	65 35	[3,440; 52,310] 0,0002	[8,294; 164,260] < 0,0001	[0,483; 0,728] < 0,0001	
Zu Tag 818						
n (%)	22 (54)	59 (73)	9,45	28,37	0,62	
Ja (%) Nein (%)	7 93	69 31	[3,148; 28,359] 0,0001	[7,997; 100,673] < 0,0001	[0,490; 0,747] < 0,0001	
Zu Tag 1058						
n (%)	22 (54)	58 (72)	8,94	23,98	0,58	
Ja (%) Nein (%)	7 93	65 35	[2,974; 26,887] 0,0001	[6,791; 84,649] < 0,0001	[0,450; 0,712] < 0,0001	

Nusinersen (Spinraza®)

	Behandlur	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR	OR	ARR	
Zu Tag 1298						
n (%)	18 (44)	41 (51)	9,62	17,23	0,42	
Ja (%) Nein (%)	5 95	47 53	[2,440; 37,900] 0,0012	[3,897; 76,195] 0,0002	[0,293; 0,547] < 0,0001	
Zu Tag 1538		1				
n (%)	6 (15)	18 (22)	8,10	9,85	0,17	
Ja (%) Nein (%)	2 98	20 80	[1,113; 58,954] 0,0389	[1,257; 77,123] 0,0294	[0,074; 0,272] 0,0006	
Zu Tag 1298						
n (%)	2 (5)	2 (2)	1,01	1,01	0,00	
Ja (%) Nein (%)	2 98	2 98	[0,095; 10,839] 0,9919	[0,089; 11,507] [-0,9919	[-0,058; 0,058] 0,9919	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ BSC = Best-Supportive-Care, \ CHOP \ INTEND = Children's \ Hospital \ of Philadelphia Infant \ Test \ of \ Neuromuscular \ Disorders, \ ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ RR = Relatives \ Risiko$

Tabelle 4-132: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis CHOP INTEND-Responder" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum CHOP INTEN	D Responder			
n (%)	4 (10)	66 (81)		
10. Perzentil (Wochen)	82,6	8,4		
25. Perzentil (Wochen)	NA	9,1	1,82	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,6 [9,3; 25,7]	[1,477; 2,239] < 0,0001	
75. Perzentil (Wochen)	NA	26,1		
90. Perzentil (Wochen)	NA	56,3		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

In der Studie ENDEAR erreichten 80 % der früh Nusinersen-behandelten Patienten innerhalb von 2 Monaten (Tag 64) nach Beginn der Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung des CHOP INTEND um ≥ 4 Punkte. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der motorischen Meilensteine von HINE-2 überein und legen nahe, dass der Überlebensvorteil von Nusinersen den Patienten auch die Möglichkeit bietet, sich bei fortgesetzter Behandlung langfristig klinisch zu verbessern und motorisch weiterzuentwickeln (Tabelle 4-131 und Tabelle 4-133).

Wie auch beim HINE-2 verbesserte eine frühzeitig Behandlung mit Nusinersen die motorischen Fähigkeiten gemessen anhand des CHOP INTEND signifikant und der Effekt hält langfristig an (p < 0,0001, Tabelle 4-132).

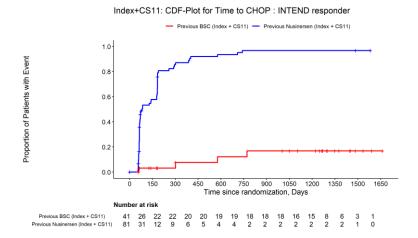


Abbildung 4-12: SHINE-ENDEAR – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur CHOP INTEND-Responder"

Tabelle 4-133: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline" – weitere Untersuchungen

CHIME ENDEAD	Behandlur	Behandlungsgruppen	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Veränderung des CH	IOP INTEND zu Baseline	,	-
n	41	81	
MW (SD)	28,43 (7,560)	26,73 (8,132)	-
Zu Tag 64			
n (%)	32 (78)	70 (86)	LS MD
MW (SD)	-3,81 (6,465)	3,81 (7,503)	7,13 [3,995; 10,266] < 0,0001
LS MW (SE)	-3,47 (1,293)	3,66 (0,862)	Hedges' g
95 %-KI	-6,039; -0,905	1,948; 5,369	1,05 [0,608; 1,495] < 0,0001

CHINE ENDEAD	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe van späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zu Tag 183	•			
n (%)	25 (61)	65 (80)	LS MD	
MW (SD)	-11,32 (7,614)	9,10 (8,267)	19,78 [15,924; 23,631] < 0,0001	
LS MW (SE)	-10,86 (1,618)	8,92 (0,974)	Hedges' g	
95 %-KI	-14,073; -7,639	6,985; 10,859	2,50 [1,908; 3,095] < 0,0001	
Zu Tag 302				
n (%)	20 (49)	50 (62)	LS MD	
MW (SD)	-11,08 (8,163)	10,00 (9,313)	19,94 [14,939; 24,950] < 0,0001	
LS MW (SE)	-10,27 (2,084)	9,68 (1,285)	Hedges' g	
95 %-KI	-14,430; -6,105	7,111; 12,243	2,31 [1,662; 2,966] < 0,0001	
Zu Tag 394				
n (%)	18 (44)	53 (65)	LS MD	
MW (SD)	-11,50 (7,861)	14,04 (7,939)	25,22 [20,802; 29,641] <0,0001	
LS MW (SE)	-11,26 (1,890)	13,96 (1,075)	Hedges' g	
95 %-KI	-15,037; -7,491	11,812; 16,103	3,19 [2,430; 3,949] < 0,0001	
Zu Tag 578				
n (%)	22 (54)	58 (72)	LS MD	
MW (SD)	-8,32 (7,301)	16,11 (8,979)	23,69 [19,341; 28,030] < 0,0001	
LS MW (SE)	-7,78 (1,829)	15,91 (1,099)	Hedges' g	
95 %-KI	-11,423; -4,134	13,719; 18,096	2,83 [2,161 ; 3,492] < 0,0001	

CHINE ENDEAD	Behandlun	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Zu Tag 818	•		
n (%)	22 (54)	59 (73)	LS MD
MW (SD)	-6,82 (7,492)	17,34 (9,291)	23,27 [18,824; 27,724] < 0,0001
LS MW (SE)	-6,17 (1,879)	17,10 (1,118)	Hedges' g
95 %-KI	-9,917; -2,432	14,872; 19,326	2,70 [2,054 ; 3,354] < 0,0001
Zu Tag 1058			
n (%)	22 (54)	58 (72)	LS MD
MW (SD)	-4,23 (7,116)	16,80 (12,233)	20,51 [14,983; 26,034] <0,0001
LS MW (SE)	-3,85 (2,328)	16,66 (1,399)	Hedges' g
95 %-KI	-8,488; 0,787	13,871; 19,446	1,88 [1,304; 2,452] < 0,0001
Zu Tag 1298			
n (%)	18 (44)	41 (51)	LS MD
MW (SD)	-6,14 (7,436)	18,17 (10,567)	24,18 [18,290; 30,064] < 0,0001
LS MW (SE)	-6,05 (2,392)	18,13 (1,537)	Hedges' g
95 %-KI	-10,843; -1,250	15,048; 21,212	2,46 [1,743; 3,183] < 0,0001
Zu Tag 1538			
n (%)	6 (15)	18 (22)	LS MD
MW (SD)	-1,17 (9,438)	17,00 (10,355)	15,65 [2,954; 28,340] 0,0183
LS MW (SE)	0,72 (5,020)	16,37 (2,609)	Hedges' g
95 %-KI	-9,783; 11,229	10,909; 21,831	1,73 [0,660; 2,795] 0,0015

a	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zu Tag 1778				
n (%)	2 (5)	2 (2)	LS MD	
MW (SD)	1,00 (24,042)	21,00 (7,071)	NA [NA; NA] NA	
LS MW (SE)	NA (NA)	NA (NA)	Hedges' g	
95 %-KI	NA; NA	NA; NA	0,64 [-3,497; 4,787] 0,7602	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

BSC = Best-Supportive-Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung

4.3.2.3.3.5.2 Infantile SMA: CS3A

 $\label{lem:condition} \begin{tabular}{ll} Tabelle~4-134:~SHINE-CS3A-Ergebnisse~f\"ur~,CHOP~INTEND-Responder``-~weitere~Untersuchungen \end{tabular}$

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
CHOP INTEND-Responder			
Zu Tag 15			
n (%)	1 (5)		
Ja (%)	0		
Nein (%)	100		
Zu Tag 29			
n (%)	17 (85)		
Ja (%)	35		
Nein (%)	65		
Zu Tag 64	10 (00)		
n (%)	18 (90)		
Ja (%) Nein (%)	55 45		
Zu Tag 183			
n (%)	17 (85)		
Ja (%)	55		
Nein (%)	45		
Zu Tag 302			
n (%)	17 (85)		
Ja (%)	15		
Nein (%)	85		
Zu Tag 394			
n (%)	15 (75)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Zu Tag 578	93		
	15 (75)		
n (%)	15 (75)		
Ja (%) Nein (%)	0 100		
Zu Tag 818			
n (%)	15 (75)		
Ja (%)	0		
Nein (%)	100		

Nusinersen (Spinraza®)

Frühe Nusinersen-Gabe
20
14 (70)
0 100
13 (65)
15 85
12 (60)
50 50
8 (40)
35 65
4 (20)
20 80

¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

 $CHOP\ INTEND = Children's\ Hospital\ of\ Philadelphia\ Infant\ Test\ of\ Neuromuscular\ Disorders,\ N=Anzahl\ der\ Patienten\ in\ der\ ITT-Population,\ n=Anzahl\ der\ Patienten\ mit\ Ereignis$

Tabelle 4-135: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

CHINE CS2A	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS3A			
N^1	20		
Veränderung des CHOP INTEND zu Ba	aseline		
Baseline			
n	20		
MW (SD)	29,43 (10,565)		
Zu Tag 15			
n (%)	1 (5)		
MW (SD)	-5,00 (NA)		
Zu Tag 29			
n (%)	17 (85)		
MW (SD)	1,50 (7,512)		
Zu Tag 64			
n (%)	18 (90)		
MW (SD)	6,72 (8,567)		
Zu Tag 183			
n (%)	17 (85)		
MW (SD)	7,18 (11,265)		
Zu Tag 302	•		
n (%)	17 (85)		
MW (SD)	8,29 (11,201)		
Zu Tag 394	•		
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	11,53 (9,804)		
Zu Tag 578	•		
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	12,73 (11,361)		
Zu Tag 818			
n (%)	15 (75)		
MW (SD)	14,87 (10,696)		
Zu Tag 1058			
n (%)	14 (70)		
MW (SD)	18,00 (11,858)		

GYYYYE GGZA	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline			
Zu Tag 1298			
n (%)	13 (65)		
MW (SD)	16,69 (13,462)		
Zu Tag 1538			
n (%)	12 (60)		
MW (SD)	19,17 (12,953)		
Zu Tag 1778			
n (%)	8 (40)		
MW (SD)	21,50 (10,730)		
Zu Tag 2018			
n (%)	4 (20)		
MW (SD)	22,00 (9,487)		
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.			
*	elphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, Γ T-Population, $n=Anzahl$ der Patienten mit Ereignis,		

Es werden nur jene Zeitpunkte mit mind. 10 Patienten als aussagekräftig betrachtet.

An Tag 1538 konnten 12 Patienten (60 %) in der Studie SHINE-CS3A beobachtet werden, von diesen waren 50 CHOP INTEND Responder (Tabelle 4-134). Die Veränderung zu Baseline an Tag 1538 betrug im Mittel 19,17 (Tabelle 4-135).

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 4-136: Operationalisierung des Endpunktes "HFMSE" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Der HFMSE-Score wurde in der Studie SHINE für die Studien CHERISH und CS12 ausgewertet.
	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 [16]. 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 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 [44; 45].
	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.
	<u>Responsekriterium (klinische Relevanz):</u> Eine Verbesserung ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline ist als klinisch relevant anzusehen [23].
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand des HFMSE fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an den folgenden Tagen statt:
	• Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650
	• Gruppe 3 (CS12): Tag 25, 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:
	Veränderung zu Baseline
	Anzahl der Responder

Stand: 01.12.2020

Studie Operationalisierung ■ Zeit bis Responder Statistische Auswertung: zweiarmi berücksichtigt. Patienten ohne Wei imputation als Non-Responder gez

Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

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.

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.3.6.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

 $\label{lem:tabelle 4-137} Tabelle \ 4-137: SHINE-CHERISH \ (ITT) - Ergebnisse \ f\"ur \ "HFMSE-Responder" - weitere \ Untersuchungen$

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR
HFMSE-Resp	oonder		•		
Zu Tag 92					
n (%)	40 (95)	82 (98)	1,81	2,24	0,15
Ja (%) Nein (%)	19 81	35 65	[0,910; 3,612] 0,0909	[0,919; 5,467] 0,0762	[-0,002; 0,311] 0,0524
Zu Tag 169			-		
n (%)	41 (98)	84 (100)	1,43	1,82	0,14
Ja (%) Nein (%)	33 67	48 52	[0,881; 2,315] 0,1477	[0,841; 3,932] 0,1287	[-0,035; 0,321] 0,1160
Zu Tag 253			1		1
n (%)	41 (98)	83 (99)	2,04	3,50	0,30
Ja (%) Nein (%)	29 71	58 42	[1,225; 3,404] 0,0062	[1,576; 7,771] 0,0021	[0,125; 0,470] 0,0007
Zu Tag 350			1	I	1
n (%)	42 (100)	81 (96)	2,05	3,05	0,25
Ja (%) Nein (%)	24 76	49 51	[1,144; 3,675] 0,0159	[1,332; 6,990] 0,0084	[0,083; 0,417] 0,0034
Zu Tag 450			-		
n (%)	39 (93)	76 (90)	2,15	3,36	0,27
Ja (%) Nein (%)	24 76	51 49	[1,204; 3,840] 0,0097	[1,465; 7,689] 0,0042	[0,106; 0,441] 0,0013
Zu Tag 690			-		
n (%)	42 (100)	81 (96)	1,85	2,97	0,26
Ja (%) Nein (%)	31 69	57 43	[1,133; 3,008] 0,0138	[1,358; 6,515] 0,0064	[0,087; 0,437] 0,0034
Zu Tag 930			•	•	•
n (%)	41 (98)	83 (99)	1,59	2,51	0,23
Ja (%) Nein (%)	38 62	61 39	[1,045; 2,431] 0,0305	[1,173; 5,377] 0,0178	[0,046; 0,406] 0,0139

Behandlungsgruppen SHINE-		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	RR OR ARR	
Zu Tag 1170			•		
n (%)	41 (98)	79 (94)	1,53	2,18	0,19
Ja (%) Nein (%)	36 64	55 45	[0,978; 2,405] [1,015; 4,676] [0,01		[0,011; 0,370] 0,0379
Zu Tag 1410	-		1		I
n (%)	34 (81)	61 (73)	1,35	1,59	0,11
Ja (%) Nein (%)	31 69	42 58	[0,802; 2,259] 0,2605	[0,727; 3,493] 0,2447	[-0,068; 0,282] 0,2304
Zu Tag 1650					
n (%)	5 (12)	20 (24)	6,00	6,83	0,12
Ja (%) Nein (%)	2 98	14 86	[0,807; 44,605] 0,0800	[0,857; 54,464] 0,0696	[0,031; 0,207] 0,0079

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-138: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zum HFMSE-Responder" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum HFMSE-Respo	onder			
n (%)	28 (67)	65 (77)		
10. Perzentil (Wochen)	13,1	13,0		
25. Perzentil (Wochen)	24,0	13,1	1,19	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	82,3 [26,1; 182,0]	24,1 [23,9; 38,7]	[1,081; 1,309] 0,0003	
75. Perzentil (Wochen)	NA	139,3		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

 $HFMSE = Hammersmith \ Functional \ Motor \ Scale - Expanded, \ ITT = Intention-to-treat, \\ KI = Konfidenzintervall, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT \\ Population, \ NA = not \ available$

Zu Tag 930 konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe hatten eine 1,6-mal höhere Chance ein HFMSE-Responder zu werden als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (p = 0,0305, Tabelle 4-137). Auch zu späteren Messzeitpunkten zeigte sich ein klarer Vorteil einer frühen Nusinersen-Therapie, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Es lässt sich ein Trend beobachten, dass sich die Kurve der Patienten, welche erst später mit Nusinersen behandelt wurden der Kurve der Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe annähert (Tabelle 4-138, Abbildung 4-13). Dies spricht dafür, dass auch SMA-Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, welche später mit Nusinersen behandelt wurden, noch von einer Nusinersen-Gabe profitieren. Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe erreichten zudem 58 Wochen schneller eine HFMSE-Response als Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe (HR = 1,19; p = 0,0003, Tabelle 4-138). Dies wird auch durch die Veränderung zu Baseline bestätigt, in der Patienten mit einer späten Nusinersen-Gabe zu Tag 1410 eine Verbesserung im Mittel um 1,41 Punkte erreichen. Eine solche Punktzahl wurde vorher nur einmal zu Tag 169 mit 1,85 Punkten im Mittel übertroffen, zu Tag 450 war zeitweise sogar eine Verschlechterung um -0,38 Punkte zu beobachten. Früh mit Nusinersen-behandelte Patienten erreichen jedoch mit einer Verbesserung um 4,18 Punkte (zu Tag 1410) bzw. 4,60 Punkte (zu Tag 1650) weitaus größere Verbesserungen.

Nusinersen (Spinraza[®])

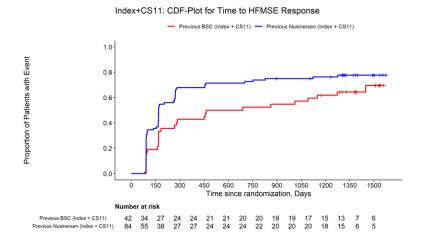


Abbildung 4-13: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zur HFMSE-Responder"

Tabelle 4-139: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Veränderung des HFMS	SE-Scores zu Baseline		
n	42	84	
MW (SD)	19,90 (7,231)	22,38 (8,326)	-
Zu Tag 92			
n (%)	40 (95)	82 (98)	LS MD
MW (SD)	0,90 (3,342)	1,50 (2,677)	0,73 [-0,361; 1,829] 0,1869
LS MW (SE)	0,81 (0,451)	1,54 (0,313)	Hedges' g
95 %-KI	-0,082; 1,702	0,925; 2,163	0,20 [-0,174; 0,584] 0,2892

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Veränderung des HFM	ISE-Scores zu Baseline	l	
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	84 (100)	LS MD
MW (SD)	1,85 (3,306)	2,17 (3,300)	0,54 [-0,675; 1,758] 0,3797
LS MW (SE)	1,70 (0,501)	2,24 (0,348)	Hedges' g
95 %-KI	0,708; 2,692	1,553; 2,931	0,09 [-0,279; 0,468] 0,6211
Zu Tag 253			
n (%)	41 (98)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	0,49 (4,208)	3,22 (4,058)	3,14 [1,662; 4,617] 0,0001
LS MW (SE)	0,21 (0,607)	3,35 (0,424)	Hedges' g
95 %-KI	-0,988; 1,414	2,514; 4,191	0,66 [0,277; 1,044] 0,0007
Zu Tag 350			
n (%)	42 (100)	81 (96)	LS MD
MW (SD)	0,45 (4,712)	3,23 (4,467)	3,18 [1,564; 4,797] 0,0002
LS MW (SE)	0,19 (0,658)	3,37 (0,471)	Hedges' g
95 %-KI	-1,113; 1,494	2,438; 4,303	0,61 [0,227; 0,988] 0,0018
Zu Tag 450			
n (%)	39 (93)	76 (90)	LS MD
MW (SD)	-0,38 (4,865)	3,97 (4,985)	4,60 [2,787; 6,417] < 0,0001
LS MW (SE)	-0,55 (0,741)	4,06 (0,528)	Hedges' g
95 %-KI	-2,014; 0,922	3,010; 5,103	0,88 [0,473; 1,278] <0,0001

SHINE-CHERISH	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Veränderung des HFM	ISE-Scores zu Baseline		
Zu Tag 690			
n (%)	42 (100)	81 (96)	LS MD
MW (SD)	0,90 (4,943)	4,58 (6,064)	4,42 [2,589; 6,246] < 0,0001
LS MW (SE)	0,42 (0,745)	4,83 (0,533)	Hedges' g
95 %-KI	-1,059; 1,891	3,778; 5,889	0,64 [0,258; 1,021] < 0,0001
Zu Tag 930			
n (%)	41 (98)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	1,20 (6,177)	3,58 (6,473)	3,35 [1,413; 5,289] 0,0008
LS MW (SE)	0,55 (0,796)	3,90 (0,556)	Hedges' g
95 %-KI	-1,029; 2,124	2,797; 5,000	0,37 [-0,006; 0,748] 0,0536
Zu Tag 1170			•
n (%)	41 (98)	79 (94)	LS MD
MW (SD)	0,68 (6,397)	3,82 (7,719)	4,31 [2,133; 6,494] 0,0002
LS MW (SE)	-0,09 (0,888)	4,22 (0,636)	Hedges' g
95 %-KI	-1,848; 1,669	2,964; 5,484	0,43 [0,046; 0,809] 0,0280
Zu Tag 1410			
n (%)	34 (81)	61 (73)	LS MD
MW (SD)	1,41 (7,382)	4,18 (8,135)	4,13 [1,451; 6,803] 0,0029
LS MW (SE)	0,54 (1,074)	4,67 (0,799)	Hedges' g
95 %-KI	-1,595; 2,674	3,079; 6,254	0,35 [-0,074; 0,771] 0,1058

SHINE-CHERISH	Behandlur	Behandlungsgruppen	
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	_ späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Veränderung des HF	MSE-Scores zu Baseline		
Zu Tag 1650			
n (%)	5 (12)	20 (24)	LS MD
MW (SD)	2,80 (6,535)	4,60 (9,735)	6,72 [0,281; 13,165] 0,0416
LS MW (SE)	-1,14 (2,725)	5,58 (1,304)	Hedges' g
95 %-KI	-6,822; 4,545	2,864; 8,305	0,19 [-0,794; 1,170] 0,7074

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.6.2 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

 $\label{lem:tabelle 4-140: SHINE-CS12-Ergebnisse für ,,HFMSE-Responder ``- weitere Untersuchungen$

CHAIR CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
HFMSE-Responder			
Zu Tag 25			
n (%)	21 (45)		
Ja (%) Nein (%)	13 87		
Zu Tag 92			
n (%)	35 (74)		
Ja (%) Nein (%)	30 70		
Zu Tag 169			
n (%)	24 (51)		
Ja (%) Nein (%)	19 81		
Zu Tag 253			
n (%)	30 (64)		
Ja (%) Nein (%)	36 64		
Zu Tag 350			
n (%)	35 (74)		
Ja (%) Nein (%)	32 68		
Zu Tag 450			
n (%)	46 (98)		
Ja (%) Nein (%)	43 57		
Zu Tag 550			
n (%)	42 (89)		
Ja (%) Nein (%)	40 60		
Zu Tag 650	·		
n (%)	39 (83)		
Ja (%) Nein (%)	43 57		

Nusinersen (Spinraza®)

GYYYYE CG44	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
HFMSE-Responder			
Zu Tag 750			
n (%)	43 (91)		
Ja (%)	40		
Nein (%)	60		
Zu Tag 850			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	47 53		
Zu Tag 950			
	44 (04)		
n (%)	44 (94)		
Ja (%) Nein (%)	51 49		
Zu Tag 1050			
n (%)	41 (87)		
Ja (%)	47		
Nein (%)	53		
Zu Tag 1290			
n (%)	45 (96)		
Ja (%)	55		
Nein (%)	45		
Zu Tag 1530			
n (%)	43 (91)		
Ja (%) Nein (%)	53 47		
Zu Tag 1770	.,		
n (%)	45 (96)		
Ja (%)	57		
Nein (%)	43		
Zu Tag 2010			
n (%)	36 (77)		
Ja (%)	36		
Nein (%)	64		
Zu Tag 2250			
n (%)	27 (57)		

CHINE CC14	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe 47		
SHINE-CS12			
N^1			
HFMSE-Responder	,		
Ja (%) Nein (%)	23 77		
Zu Tag 2490			
n (%)	21 (45)		
Ja (%) Nein (%)	17 83		
Zu Tag 2730			
n (%)	5 (11)		
Ja (%) Nein (%)	0 100		
1			

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $HFMSE = Hammersmith \ Functional \ Motor \ Scale - Expanded, \ ITT = Intention-to-treat, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT \ Population$

Zu Tag 950 sind 51 % der Patienten der CS12-Studie HFMSE-Responder im Vergleich zu 61 % der Patienten der CHERISH-Studie an Tag 930 (Tabelle 4-137 und Tabelle 4-140). Es werden demnach vergleichbare Responseraten innerhalb der CS12 gegenüber der CHERISH-Studie erreicht.

Tabelle 4-141: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline				
Baseline				
n	47			
MW (SD)	35,96 (17,865)			
Zu Tag 25				
n (%)	21 (45)			
MW (SD)	1,33 (1,798)			
Zu Tag 92				
n (%)	35 (74)			
MW (SD)	1,89 (3,604)			

array 9944	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe				
SHINE-CS12					
N^1	47				
Zu Tag 169					
n (%)	24 (51)				
MW (SD)	1,96 (3,355)				
Zu Tag 253					
n (%)	30 (64)				
MW (SD)	3,67 (3,726)				
Zu Tag 350					
n (%)	35 (74)				
MW (SD)	2,71 (5,091)				
Zu Tag 450					
n (%)	46 (98)				
MW (SD)	2,37 (5,376)				
Zu Tag 550					
n (%)	42 (89)				
MW (SD)	3,17 (5,843)				
Zu Tag 650					
n (%)	39 (83)				
MW (SD)	3,87 (5,653)				
Zu Tag 750					
n (%)	43 (91)				
MW (SD)	3,42 (6,648)				
Zu Tag 850					
n (%)	47 (100)				
MW (SD)	3,47 (6,550)				
Zu Tag 950					
n (%)	44 (94)				
MW (SD)	3,66 (7,068)				
Zu Tag 1050					
n (%)	41 (87)				
MW (SD)	3,76 (7,378)				
Zu Tag 1290					
n (%)	45 (96)				

CHINE CC14	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
MW (SD)	3,16 (8,293)		
Zu Tag 1530			
n (%)	43 (91)		
MW (SD)	2,86 (9,687)		
Zu Tag 1770			
n (%)	45 (96)		
MW (SD)	2,93 (8,693)		
Zu Tag 2010			
n (%)	36 (77)		
MW (SD)	2,14 (10,426)		
Zu Tag 2250			
n (%)	27 (57)		
MW (SD)	-0,37 (10,251)		
Zu Tag 2490			
n (%)	21 (45)		
MW (SD)	0,14 (10,641)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

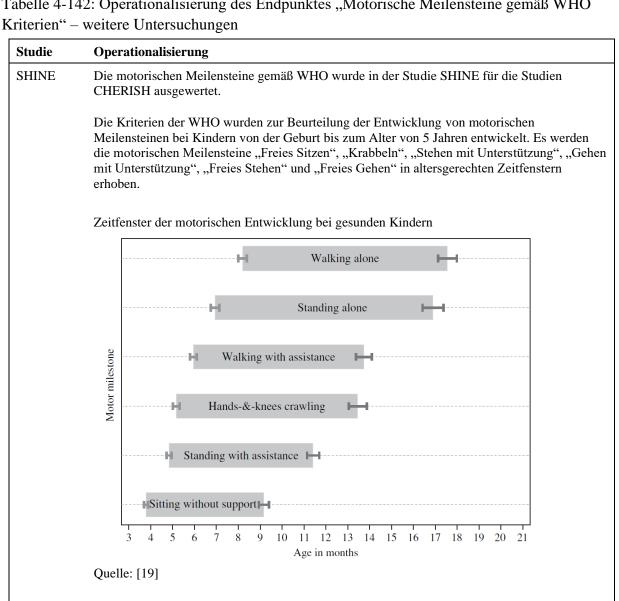
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung

Dies wird auch durch die Veränderung zu Baseline bestätigt, in der Patienten der CS12-Studie zu Tag 930 eine Verbesserung um 3,66 Punkte erreichen. Früh mit Nusinersen-behandelte Patienten der CHERISH-Studie erreichen eine vergleichbare Verbesserung im Mittel um 3,58 Punkte (zu Tag 930).

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 4-142: Operationalisierung des Endpunktes "Motorische Meilensteine gemäß WHO



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	etaillierte Beschreibung der motorischen Meilensteine:			
	Motorische	Detaillierte Beschreibung*			
	Meilensteine				
	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	Das Kind bewegt sich auf Händen und Knien abwechselnd			
	und Knien	vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt nicht den Boden.			
		Er/sie führt kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen			
		aus (mindestens drei nacheinander).			
	Stehen mit	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen und hält			
	Unterstützung	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	Das Kind befindet sich mit geradem Rücken in aufrechter			
	Unterstützung	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			
	F : C1	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			
	* C:0 1 I	Gegenstand.			
		kriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG,			
	willtizentrische Wachsti	umsstudie zur Ermittlung von Referenzwerten)			
	O -11 - W'' -1 1 2004 [20]				
	Quelle: Wijnhoven et al.	. 2004 [20]			

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.

Studie Operationalisierung

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

<u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung der motorischen Funktion anhand der WHO-Meilensteine fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an den folgenden Tagen statt:

• Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650

Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:

- Anzahl Patienten mit neuem motorischem Meilenstein
- Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein
- Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient
- Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können
- Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die frei stehen können
- Zeit bis freies Stehen erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können
- Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird
- Anzahl der Patienten, die frei gehen können
- Zeit bis freies Gehen erreicht wird

Statistische Auswertung: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

<u>Späte Nusinersen-Gabe:</u> Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

<u>Frühe Nusinersen-Gabe:</u> Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Stand: 01.12.2020

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.

4.3.2.3.3.7.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-143: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	42	84	RR OR		ARR	
Anzahl der F	Patienten mit ne	uem motorische	en Meilenstein gemä	iß WHO		
Zu Tag 92						
n (%)	39 (93)	81 (96)	0,67	0,65	-0,02	
Ja (%) Nein (%)	7 93	5 95	[0,156; 2,843] 0,5837	[0,139; 3,048] 0,5848	[-0,114; 0,066] 0,6050	
Zu Tag 169	1					
n (%)	40 (95)	81 (96)	1,38	1,43	0,04	
Ja (%) Nein (%)	10 90	13 87	[0,466; 4,060] 0,5643	[0,427; 4,799] 0,5611	[-0,079; 0,150] 0,5406	
Zu Tag 253						
n (%)	40 (95)	80 (95)	1,83	1,96	0,06	
Ja (%) Nein (%)	7 93	13 87	[0,540; 6,220] 0,3308	[0,516; 7,440] 0,3234	[-0,047; 0,166] 0,2718	
Zu Tag 350						
n (%)	41 (98)	83 (99)	1,75	1,90	0,07	
Ja (%) Nein (%)	10 90	17 83	[0,614; 4,989] 0,2951	[0,584; 6,179] 0,2861	[-0,048; 0,191] 0,2406	
Zu Tag 450						
n (%)	39 (93)	74 (88)	2,50	2,83	0,11	
Ja (%) Nein (%)	7 93	18 82	[0,766; 8,160] 0,1290	[0,770; 10,373] 0,1174	[-0,006; 0,220] 0,0632	
Zu Tag 690	•					
n (%)	39 (93)	79 (94)	8,00	9,65	0,17	
Ja (%) Nein (%)	2 98	19 81	[1,098; 58,293] 0,0402	[1,233; 75,473] 0,0308	[0,071; 0,262] 0,0006	

SHINE-	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	nersen- [95 %-KI]			
N¹	42	84	RR	OR	ARR	
Anzahl der l	Patienten mit ne	uem motorische	en Meilenstein gemä	ß WHO		
Zu Tag 930						
n (%)	42 (100)	82 (98)	4,25	5,07	0,15	
Ja (%) Nein (%)	5 95	20 80	[1,030; 17,540] 0,0454	[1,114; 23,124] 0,0358	[0,047; 0,262] 0,0047	
Zu Tag 1170)	•				
n (%)	41 (98)	77 (92)	8,00	9,65	0,17	
Ja (%) Nein (%)	2 98	19 81	[1,098; 58,293] 0,0402	[1,233; 75,473] 0,0308	[0,071; 0,262] 0,0006	
Zu Tag 1410)	1		,		
n (%)	34 (81)	60 (71)	4,50	5,45	0,17	
Ja (%) Nein (%)	5 95	21 79	[1,095; 18,490] 0,0370	[1,202; 24,759] 0,0280	[0,058; 0,276] 0,0027	
Zu Tag 1650)	•				
n (%)	5 (12)	20 (24)	6,58	7,04	0,07	
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93	[0,379; 114,030] 0,1957	[0,387; 127,985] 0,1873	[0,016; 0,127] 0,0110	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. Patienten ohne Wert zu einem bestimmten Tag wurden mittels worst case imputation als Non-Responder gezählt.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, WHO = World Health Organization

Es zeigte sich ab Tag 690 der frühen Nusinersen-Gabe ein signifikanter Vorteil (Tabelle 4-143).

Tabelle 4-144: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein" – weitere Untersuchungen

CHANE CHEDICH (IET)	Behandlun	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum neuen WHO-Meilen	stein			
n (%)	8 (19)	27 (32)		
10. Perzentil (Wochen)	24,1	24,1		
25. Perzentil (Wochen)	NA	98,6	1,16	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,990; 1,364] 0,0660	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

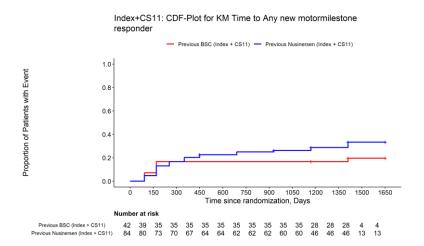


Abbildung 4-14: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis zum neuen WHO-Meilenstein"

Tabelle 4-145: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlu	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe	
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Häufigkeit neuer motor	rischer Meilensteine pro F	atient	
n	42	84	
MW (SD)	1,52 (1,018)	1,42 (0,960)	-
Zu Tag 92			
n (%)	39 (93)	81 (96)	LS MD
MW (SD)	-0,03 (0,428)	0,04 (0,333)	0,08 [-0,064; 0,221] 0,2758
LS MW (SE)	-0,04 (0,059)	0,04 (0,041)	Hedges' g
95 %-KI	-0,153; 0,080	-0,038; 0,123	0,17 [-0,213; 0,552] 0,3843
Zu Tag 169			
n (%)	40 (95)	81 (96)	LS MD
MW (SD)	0,10 (0,545)	0,15 (0,391)	0,07 [-0,101; 0,239] 0,4228
LS MW (SE)	0,09 (0,070)	0,16 (0,049)	Hedges' g
95 %-KI	-0,052; 0,225	0,058; 0,252	0,11 [-0,272; 0,486] 0,5803
Zu Tag 253			
n (%)	40 (95)	80 (95)	LS MD
MW (SD)	-0,07 (0,572)	0,16 (0,489)	0,26 [0,054; 0,456] 0,0132
LS MW (SE)	-0,09 (0,083)	0,17 (0,058)	Hedges' g
95 %-KI	-0,250; 0,077	0,053; 0,284	0,46 [0,072; 0,840] 0,0201

SHINE-CHERISH	Behandlu	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe		
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N^1	42	84		
Häufigkeit neuer motor	rischer Meilensteine pro P	atient		
Zu Tag 350				
n (%)	41 (98)	83 (99)	LS MD	
MW (SD)	-0,07 (0,519)	0,22 (0,542)	0,32 [0,115; 0,521] 0,0024	
LS MW (SE)	-0,09 (0,084)	0,23 (0,059)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,258; 0,074	0,110; 0,342	0,54 [0,159; 0,919] 0,0055	
Zu Tag 450				
n (%)	39 (93)	74 (88)	LS MD	
MW (SD)	-0,15 (0,540)	0,24 (0,518)	0,43 [0,222; 0,631] 0,0001	
LS MW (SE)	-0,17 (0,083)	0,25 (0,060)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,338; -0,008	0,134; 0,373	0,75 [0,350; 1,150] 0,0002	
Zu Tag 690				
n (%)	39 (93)	79 (94)	LS MD	
MW (SD)	-0,15 (0,432)	0,25 (0,724)	0,45 [0,205; 0,688] 0,0004	
LS MW (SE)	-0,18 (0,100)	0,27 (0,070)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,378; 0,017	0,128; 0,405	0,63 [0,236; 1,021] 0,0017	
Zu Tag 930				
n (%)	42 (100)	82 (98)	LS MD	
MW (SD)	-0,14 (0,472)	0,27 (0,721)	0,46 [0,224; 0,695] 0,0002	
LS MW (SE)	-0,17 (0,096)	0,28 (0,069)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,366; 0,016	0,148; 0,421	0,63 [0,250; 1,011] 0,0012	

SHINE-CHERISH	Behandlu	Behandlungsgruppen		
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Häufigkeit neuer moto	rischer Meilensteine pro F	atient		
Zu Tag 1170				
n (%)	41 (98)	77 (92)	LS MD	
MW (SD)	-0,22 (0,525)	0,16 (0,779)	0,43 [0,173; 0,684] 0,0012	
LS MW (SE)	-0,25 (0,104)	0,17 (0,075)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,460; -0,049	0,025; 0,324	0,53 [0,146; 0,916] 0,0069	
Zu Tag 1410				
n (%)	34 (81)	60 (71)	LS MD	
MW (SD)	-0,18 (0,521)	0,42 (0,926)	0,66 [0,340; 0,982] 0,0001	
LS MW (SE)	-0,22 (0,128)	0,44 (0,096)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,475; 0,035	0,250; 0,632	0,73 [0,297; 1,165] 0,0010	
Zu Tag 1650				
n (%)	5 (12)	20 (24)	LS MD	
MW (SD)	-0,20 (0,447)	0,35 (0,587)	0,84 [0,291; 1,380] 0,0045	
LS MW (SE)	-0,43 (0,231)	0,41 (0,111)	Hedges' g	
95 %-KI	-0,909; 0,052	0,176; 0,639	0,94 [-0,079; 1,961] 0,0707	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung

Es bestand ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen ab Tag 450 einer frühen Nusinersen-Behandlung (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-146: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung stehen können" – weitere Untersuchungen

CHINE	Behandlun	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE- CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert				
N¹	42	84	RR	OR	ARR		
Anzahl der P	atienten, die mit U	nterstützung steh	en können				
Zu Tag 92							
n (%)	41 (98)	82 (98)	1,52	1,53	0,01		
Ja (%) Nein (%)	0 100	1 99	[0,063; 36,477] 0,7971	[0,061; 38,287] 0,7968	[-0,011; 0,035] 0,3144		
Zu Tag 169					•		
n (%)	41 (98)	84 (100)	1,50	1,52	0,01		
Ja (%) Nein (%)	2 98	4 96	[0,161; 13,987] 0,7219	[0,153; 15,057] 0,7212	[-0,049; 0,073] 0,7013		
Zu Tag 253					<u> </u>		
n (%)	41 (98)	84 (100)	2,50	2,59	0,04		
Ja (%) Nein (%)	2 98	6 94	[0,302; 20,721] 0,3958	[0,293; 22,954] 0,3913	[-0,033; 0,104] 0,3065		
Zu Tag 350					<u> </u>		
n (%)	42 (100)	83 (99)	2,00	2,05 [0,222; 18,939] 0,5269	0,02 [-0,041; 0,089] 0,4715		
Ja (%) Nein (%)	2 98	5 95	[0,231; 17,338] 0,5293				
Zu Tag 450					•		
n (%)	39 (93)	76 (90)	2,00	2,05	0,02		
Ja (%) Nein (%)	2 98	5 95	[0,231; 17,338] 0,5293	[0,222; 18,939] 0,5269	[-0,041; 0,089] 0,4715		
Zu Tag 690							
n (%)	42 (100)	83 (99)	6,58	7,04	0,07		
Ja (%) Nein (%)	0 100	7 93	[0,379; 114,030] 0,1957	[0,387; 127,985] 0,1873	[0,016; 0,127] 0,0110		
Zu Tag 930							
n (%)	42 (100)	83 (99)	8,60	9,44	0,10		
Ja (%) Nein (%)	0 100	10 90	[0,508; 145,510] 0,1360	[0,532; 167,693] 0,1261	[0,032; 0,158] 0,0029		

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe				
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert				
N ¹	42	84	RR	OR	ARR		
Zu Tag 1170	Zu Tag 1170						
n (%)	41 (98)	80 (95)	7,59	8,23	0,08		
Ja (%) Nein (%)	0 100	8 92	[0,444; 129,764] 0,1618	[0,459; 147,574] 0,1525	[0,024; 0,142] 0,0057		
Zu Tag 1410							
n (%)	34 (81)	61 (73)	10,62	11,98	0,12		
Ja (%) Nein (%)	0 100	12 88	[0,638; 177,026] 0,0997	[0,685; 209,594] 0,0890	[0,050; 0,188] 0,0008		
Zu Tag 1650							
n (%)	5 (12)	20 (24)	2,53	2,58	0,02		
Ja (%) Nein (%)	0 100	2 98	[0,124; 51,527] 0,5462	[0,121; 54,870] 0,5444	[-0,009; 0,056] 0,1523		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Es waren mehr Patienten unter früher Nusinersen-Therapie in der Lage mit Unterstützung zu stehen (Tabelle 4-146). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ RR = Relatives \ Risiko$

Tabelle 4-147: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird" – weitere Untersuchungen

CHANE CHEDICH (TET)	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	42	84		
Zeit bis Stehen mit Unterstützung	g erreicht wird	•		
n (%)	1 (2)	11 (13)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	132,9		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	1,50	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,996; 2,266] 0,0521	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

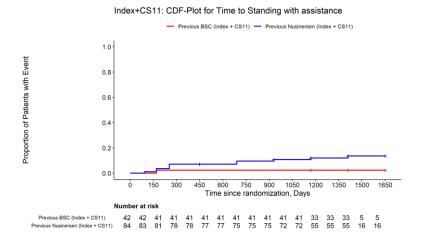


Abbildung 4-15: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis Stehen mit Unterstützung erreicht wird"

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis Tag 1350 zusammen, dann konnten 11 Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt wurden im Vergleich zu einem Patienten unter später Nusinersen-Gabe, stehen (Abbildung 4-15). Es zeigte sich ein

Behandlungsunterschied zugunsten von Nusinersen, jedoch nicht signifikant (p = 0.0521) (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die frei stehen können" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Anzahl der Pa	tienten, die frei stel	nen können	•		
Zu Tag 92					
n (%)	41 (98)	82 (98)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512
Zu Tag 169	1	l	1	1	I
n (%)	41 (98)	84 (100)	1,00	1,00	0,00
Ja (%) Nein (%)	2 98	2 98	[0,093; 10,716] 1,0000	[0,088; 11,354] 1,0000	[-0,056; 0,056] 1,0000
Zu Tag 253	1		1	I	
n (%)	41 (98)	84 (100)	1,00	1,00	0,00
Ja (%) Nein (%)	2 98	2 98	[0,093; 10,716] 1,0000	[0,088; 11,354] 1,0000	[-0,056; 0,056] 1,0000
Zu Tag 350	1	<u> </u>	1	I	I
n (%)	42 (100)	83 (99)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512
Zu Tag 450	1	l	1	1	I
n (%)	39 (93)	76 (90)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512
Zu Tag 690	1	l	1		
n (%)	42 (100)	83 (99)	2,53	2,58	0,02
Ja (%) Nein (%)	0 100	2 98	[0,124; 51,527] 0,5462	[0,121; 54,870] 0,5444	[-0,009; 0,056] 0,1523
Zu Tag 930	1	ı	1	ı	I
n (%)	42 (100)	83 (99)	2,53	2,58	0,02
Ja (%) Nein (%)	0 100	2 98	[0,124; 51,527] 0,5462	[0,121; 54,870] 0,5444	[-0,009; 0,056] 0,1523

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
CHERISH (ITT)	Späte Frühe Nusinersen- Gabe Gabe				
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Zu Tag 1170					
n (%)	41 (98)	80 (95)	1,52	1,53	0,01
Ja (%) Nein (%)	0 100	1 99	[0,063; 36,477] 0,7971	[0,061; 38,287] 0,7968	[-0,011; 0,035] 0,3144
Zu Tag 1410		•		1	1
n (%)	34 (81)	61 (73)	1,52	1,53	0,01
Ja (%) Nein (%)	0 100	1 99	[0,063; 36,477] 0,7971	[0,061; 38,287] 0,7968	[-0,011; 0,035] 0,3144
Zu Tag 1650	•		•		
n (%)	5 (12)	20 (24)	0,51	0,50	0,00
Ja (%) Nein (%)	0 100	0 100	[0,010; 25,060] 0,7322	[0,010; 25,790] 0,7323	[0,000; 0,000] NA

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-148).

ARR = Absolute Risikoreduktion, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-149: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis freies Stehen erreicht wird" – weitere Untersuchungen

CHANE CHEDICH (TET)	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis freies Stehen erreicht wir	d			
n (%)	2 (5)	3 (4)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	0,95	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,663; 1,365] 0,7861	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Es zeigte sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-148, Tabelle 4-149 und Abbildung 4-16).

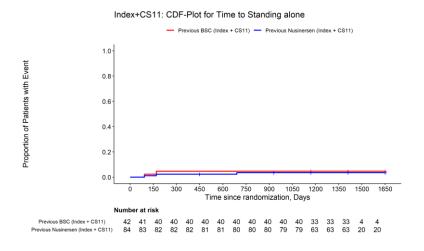


Abbildung 4-16: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis freies Stehen erreicht wird"

Tabelle 4-150: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Anzahl der Pat	tienten, die mit Unt	erstützung gehen	können		
Zu Tag 92					
n (%)	41 (98)	82 (98)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512
Zu Tag 169	•	•		,	1
n (%)	41 (98)	84 (100)	0,25	0,24	-0,04
Ja (%) Nein (%)	5 95	1 99	[0,023; 2,679] 0,2520	[0,021; 2,737] 0,2510	[-0,104; 0,033] 0,3065
Zu Tag 253		l	1		I
n (%)	41 (98)	84 (100)	0,17	0,16	-0,02
Ja (%) Nein (%)	2 98	0 100	[0,007; 4,053] 0,2725	[0,007; 4,106] 0,2710	[-0,070; 0,022] 0,3115
Zu Tag 350	1		•	1	
n (%)	42 (100)	83 (99)	1,00	1,00	0,00
Ja (%) Nein (%)	2 98	2 98	[0,093; 10,716] 1,0000	[0,088; 11,354] 1,0000	[-0,056; 0,056] 1,0000
Zu Tag 450		l	1		I
n (%)	39 (93)	76 (90)	1,52	1,53	0,01
Ja (%) Nein (%)	0 100	1 99	[0,063; 36,477] 0,7971	[0,061; 38,287] 0,7968	[-0,011; 0,035] 0,3144
Zu Tag 690	-	l	1		
n (%)	42 (100)	83 (99)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512
Zu Tag 930	1	L		L	ı
n (%)	42 (100)	83 (99)	2,53	2,58	0,02
Ja (%) Nein (%)	0 100	2 98	[0,124; 51,527] 0,5462	[0,121; 54,870] 0,5444	[-0,009; 0,056] 0,1523

SHINE-	Behandlun	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Frühe Effektmaß Nusinersen- Nusinersen- [95 %-KI] Gabe Gabe p-Wert						
N¹	42	84	RR	OR	ARR		
Anzahl der Patienten, die mit Unterstützung gehen können							
Zu Tag 1170							
n (%)	41 (98)	80 (95)	1,52	1,53	0,01		
Ja (%)	0	1	[0,063; 36,477]	[0,061; 38,287]	[-0,011; 0,035]		
Nein (%)	100	99	0,7971	0,7968	0,3144		
Zu Tag 1410							
n (%)	34 (81)	61 (73)	4,55	4,75	0,05		
Ja (%)	0	5	[0,251; 82,632]	[0,250; 90,356]	[0,002; 0,093]		
Nein (%)	100	95	0,3054	0,2997	0,0404		
Zu Tag 1650			•				
n (%)	5 (12)	20 (24)	0,51	0,50	0,00		
Ja (%)	0	0	[0,010; 25,060]	[0,010; 25,790]	[0,000; 0,000]		
Nein (%)	100	100	0,7322	0,7323	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-150).

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat,

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-151: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird" – weitere Untersuchungen

CHAIR CHEDICH (TOTA)	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum Motor Milestone-Re	sponder: Gehen mit	Unterstützung		
n (%)	3 (7)	5 (6)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	1,01	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,754; 1,346] 0,9593	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

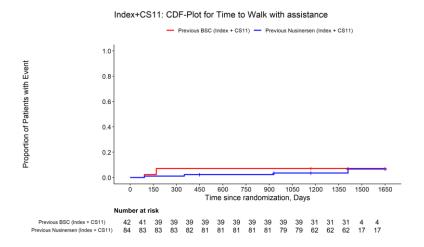


Abbildung 4-17: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis Gehen mit Unterstützung erreicht wird"

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis Tag 900 zusammen, dann konnten zwei Patienten welche früh mit Nusinersen behandelt wurden mit Unterstützung gehen. Es bestand kein signifikanter Behandlungsunterschied (p=0,9992) (Tabelle 4-151 und Abbildung 4-17).

Tabelle 4-152: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten, die frei gehen können" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe				
N^1	42	84	RR	OR	ARR	
Anzahl der Pa	tienten, die frei geh	en können	•			
Zu Tag 92						
n (%)	41 (98)	82 (98)	0,17	0,16	-0,02	
Ja (%) Nein (%)	2 98	0 100	[0,007; 4,053] 0,2725	[0,007; 4,106] 0,2710	[-0,070; 0,022] 0,3115	
Zu Tag 169	•		•			
n (%)	41 (98)	84 (100)	0,10	0,10	-0,05	
Ja (%) Nein (%)	5 95	0 100	[0,005; 2,061] 0,1363	[0,004; 2,043] 0,1330	[-0,112; 0,017] 0,1473	
Zu Tag 253		I	•	l		
n (%)	41 (98)	84 (100)	0,10	0,10	-0,05	
Ja (%) Nein (%)	5 95	0 100	[0,005; 2,061] 0,1363	[0,004; 2,043] 0,1330	[-0,112; 0,017] 0,1473	
Zu Tag 350	-	1				
n (%)	42 (100)	83 (99)	0,50	0,49	-0,02	
Ja (%) Nein (%)	5 95	2 98	[0,073; 3,426] 0,4803	[0,066; 3,590] 0,4809	[-0,096; 0,048] 0,5180	
Zu Tag 450	•		•			
n (%)	39 (93)	76 (90)	1,00	1,00	0,00	
Ja (%) Nein (%)	2 98	2 98	[0,093; 10,716] 1,0000	[0,088; 11,354] 1,0000	[-0,056; 0,056] 1,0000	
Zu Tag 690	-	1				
n (%)	42 (100)	83 (99)	2,00	2,05	0,02	
Ja (%) Nein (%)	2 98	5 95	[0,231; 17,338] 0,5293	[0,222; 18,939] 0,5269	[-0,041; 0,089] 0,4715	
Zu Tag 930		•	•		•	
n (%)	42 (100)	83 (99)	0,75	0,74	-0,01	
Ja (%) Nein (%)	5 95	4 96	[0,130; 4,318] 0,7474	[0,119; 4,612] 0,7477	[-0,088; 0,064] 0,7578	

Nusinersen (Spinraza®)

SHINE-	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe				
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert				
N^1	42	84	RR	OR	ARR		
Anzahl der Patienten, die frei gehen können							
Zu Tag 1170							
n (%)	41 (98)	80 (95)	1,50	1,52	0,01		
Ja (%)	2	4	[0,161; 13,987]	[0,153; 15,057]	[-0,049; 0,073]		
Nein (%)	98	96	0,7219	0,7212	0,7013		
Zu Tag 1410	·		•				
n (%)	34 (81)	61 (73)	1,00	1,00	0,00		
Ja (%)	2	2	[0,093; 10,716]	[0,088; 11,354]	[-0,056; 0,056]		
Nein (%)	98	98	1,0000	1,0000	1,0000		
Zu Tag 1650	-						
n (%)	5 (12)	20 (24)	1,52	1,53	0,01		
Ja (%)	0	1	[0,063; 36,477]	[0,061; 38,287]	[-0,011; 0,035]		
Nein (%)	100	99	0,7971	0,7968	0,3144		
¹ Ein Patient har	t die Studie CHERIS	H (CS4) abgeschlo	ssen, sich jedoch da	für entschieden, nic	cht an der SHINE-		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Es zeigte sich kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-152).

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat,

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-153: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis freies Gehen erreicht wird" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH (FFF)	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis freies Gehen erreicht wir	d			
n (%)	3 (7)	4 (5)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	0,95	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,704; 1,287] 0,7487	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, Inf = Infinity, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

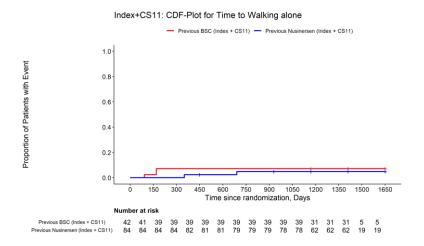


Abbildung 4-18: SHINE-CHERISH (ITT) – Cumulative-Distribution-Function für den Endpunkt "Zeit bis freies Gehen erreicht wird"

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme verlaufen bis Tag 900 zusammen. Zu den folgenden Messzeitpunkten konnten insgesamt 5 Patienten ohne Unterstützung laufen. Hiervon wurden 4 Patienten früh mit Nusinersen behandelt und 3 Patienten wurde spät mit

Nusinersen behandelt. Es bestand jedoch kein signifikanter Behandlungsunterschied (p = 0.7487) (Tabelle 4-153 und Abbildung 4-18).

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.8 RULM – 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 4-154: Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	In der SHINE-Studie wurde der RULM bei Patienten der Studie CS12 und CHERISH-Studie bewertet.
	Der ULM wurde speziell für die Beurteilung der Funktion der oberen Gliedmaßen bei nichtgehfähigen Patienten mit SMA entwickelt, einschließlich Kleinkindern und Patienten mit schweren Kontrakturen in den unteren Gliedmaßen [50]. Der ULM wurde bei Patienten mit SMA im Alter von 30 Monaten bis 27 Jahren evaluiert und korreliert nachweislich mit anderen Ergebnissen wie dem HFMSE. dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn [49].
	<u>Domänen:</u> Die 20 Items umfassen (A) Erste Aktivität "Hebe deine Hände und Arme so hoch wie möglich"; bei weniger beweglichen Patienten "Kannst du deine Hände zu deinem Mund führen?", (B) Hände vom Schoss zum Tisch bewegen, (C) Eine Linie nachzeichnen, (D) Spielsteine aufheben, (E) Den Spielstein in einen Becher auf dem Tisch oder auf Schulterhöhe legen, (F) Zur Seite greifen und den Spielstein berühren, (G) Drücken einer Drucktastenleuchte, (H) Papier reißen, (I) Öffnen einer Frischhaltedose, (J) Becher mit Gewicht von 200 g zum Mund heben, (K) Horizontales Bewegen eines Gewichts von 200 g auf dem Tisch, (L) Horizontales Bewegen von 500 g auf dem Tisch, (M) Diagonales Bewegen eines Gewichts auf dem Tisch, (N) Bewegen eines Gewichts von 500 g vom Schoß zum Tisch, (O) Beide Arme über den Kopf heben – Schulterabduktion, (P) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bringen – Schulterabduktion, (R) Hand mit ausgestrecktem Arm über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (S) Mit ausgestrecktem Arm 500 g über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (T) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion, (T) Mit ausgestrecktem Arm 1 kg über Schulterhöhe bewegen – Schulterflexion
	Scoring: Jedes der neun Items wird auf einer 3-Punkte-Skala unter Verwendung von 2 = normal (erreicht Ziel ohne jegliche Unterstützung), 1 = modifiziert, aber erreicht Ziel ohne Hilfe von einer anderen Person, und 0 = nicht in der Lage, das Ziel ohne Hilfe zu erreichen. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Punkte der einzelnen Items (Gesamtscore RULM von 0 – 37 , da ein Item nur mit Ja oder Nein beantwortet wird).
	Aussagekraft: Ein höherer Score entspricht einer größeren Funktionalität.
	Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des RULM (19 Items) bei allen nicht-gehfähigen Patienten fand an den Studientagen Screening (entspricht Baseline, 2 Beurteilungen an zwei unterschiedlichen Tagen) und an den folgenden Tagen statt:
	• RULM Gruppe 2A und 2B (CHERISH): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 690, 930, 1170, 1410 sowie 1650
	• RULM Gruppe 3 (CS12) ¹ : Tag 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730
	Der RULM-Score wurde für die CHERISH-Studie für den gesamten Beobachtungszeitraum (Index + SHINE) verwendet. Im Rahmen der SHINE-Studie wurde für CS12-Patienten nur der RULM-Score erhoben (SHINE-Periode ohne die Indexstudie).
	Folgende Variablen wurden ausgewertet und berichtet:

Studie **Operationalisierung**

Veränderung zu Baseline

Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in **SHINE**

Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

ANCOVA = Analysis of covariance, BSC = Best-Supportive-Care, LS = least squares, MW = Mittelwert, (R)ULM = (Revised) Upper Limb Module, 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 der Studie SHINE 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.

¹ Die Umstellung des ULM auf den RULM-Score würde zu einem neuen Baselinewert während der SHINE-Studie führen. Darauf wurde verzichtet. Die RULM-Daten werden demnach nur deskriptiv vorgelegt.

4.3.2.3.3.8.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-155: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung des RULM im Vergleich zu Baseline" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert
Veränderung des RUL	M-Scores zu Baseline		
n	42	84	
MW (SD)	18,40 (5,734)	19,42 (6,149)	-
Zu Tag 92			
n (%)	41 (98)	82 (98)	LS MD
MW (SD)	0,78 (2,545)	1,30 (3,157)	0,90 [-0,096; 1,889] 0,0763
LS MW (SE)	0,53 (0,408)	1,43 (0,288)	Hedges' g
95 %-KI	-0,276; 1,341	0,859; 1,999	0,18 [-0,200; 0,551] 0,3596
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	84 (100)	LS MD
MW (SD)	0,78 (2,734)	2,24 (3,099)	1,89 [0,959; 2,822] 0,0001
LS MW (SE)	0,49 (0,385)	2,38 (0,268)	Hedges' g
95 %-KI	-0,272; 1,252	1,849; 2,911	0,49 [0,107; 0,864] 0,0119
Zu Tag 253			
n (%)	41 (98)	84 (100)	LS MD
MW (SD)	1,07 (3,102)	3,12 (3,665)	2,54 [1,470; 3,618] < 0,0001
LS MW (SE)	0,74 (0,444)	3,28 (0,309)	Hedges' g
95 %-KI	-0,140; 1,617	2,671; 3,894	0,58 [0,202; 0,963] 0,0027

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
	42	84	[95 %-KI] p-Wert
Zu Tag 350			
n (%)	42 (100)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	1,10 (3,130)	3,58 (4,211)	3,18 [2,070; 4,289] < 0,0001
LS MW (SE)	0,63 (0,455)	3,81 (0,323)	Hedges' g
95 %-KI	-0,268; 1,534	3,173; 4,451	0,64 [0,256; 1,015] 0,0010
Zu Tag 450			
n (%)	39 (93)	76 (90)	LS MD
MW (SD)	1,23 (3,272)	4,26 (4,677)	3,58 [2,266; 4,890] < 0,0001
LS MW (SE)	0,87 (0,537)	4,45 (0,384)	Hedges' g
95 %-KI	-0,195; 1,935	3,687; 5,210	0,71 [0,310; 1,105] 0,0005
Zu Tag 690			
n (%)	42 (100)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	2,48 (3,395)	4,69 (5,166)	3,06 [1,784; 4,336] < 0,0001
LS MW (SE)	1,92 (0,524)	4,98 (0,372)	Hedges' g
95 %-KI	0,880; 2,954	4,241; 5,713	0,47 [0,098; 0,850] 0,0135
Zu Tag 930			
n (%)	42 (100)	82 (98)	LS MD
MW (SD)	2,71 (3,965)	4,67 (5,685)	2,97 [1,651; 4,284] < 0,0001
LS MW (SE)	2,05 (0,539)	5,01 (0,385)	Hedges' g
95 %-KI	0,978; 3,113	4,251; 5,775	0,38 [0,001; 0,751] 0,0494

SHINE-CHERISH (ITT)	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
	Späte Nusinersen-Gabe 42	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
N^1			[95 %-KI] p-Wert
Zu Tag 1170			
n (%)	41 (98)	80 (95)	LS MD
MW (SD)	3,73 (3,924)	5,16 (5,755)	2,53 [1,144; 3,907] 0,0004
LS MW (SE)	3,01 (0,565)	5,53 (0,404)	Hedges' g
95 %-KI	1,888; 4,128	4,734; 6,333	0,27 [-0,105; 0,651] 0,1573
Zu Tag 1410			
n (%)	35 (83)	61 (73)	LS MD
MW (SD)	4,74 (4,514)	6,61 (5,264)	2,84 [1,295; 4,378] 0,0004
LS MW (SE)	4,12 (0,616)	6,96 (0,466)	Hedges' g
95 %-KI	2,900; 5,349	6,036; 7,886	0,37 [-0,050; 0,788] 0,0841
Zu Tag 1650			
n (%)	5 (12)	20 (24)	LS MD
MW (SD)	7,20 (3,033)	6,35 (6,572)	3,09 [-1,464; 7,649] 0,1722
LS MW (SE)	4,05 (1,924)	7,14 (0,916)	Hedges' g
95 %-KI	0,033; 8,059	5,229; 9,048	-0,13 [-1,115; 0,846] 0,7879

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl in der ITT-Population, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standardabweichung

Bis Tag 450 zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des RULM-Scores zu Baseline (Hedges' g: 0,71; 95 %-KI [0,310; 1,105]) (Tabelle 4-155). Danach zeigte sich weiterhin signifikante Unterschiede zugunsten einer frühen Nusinersen-Therapie.

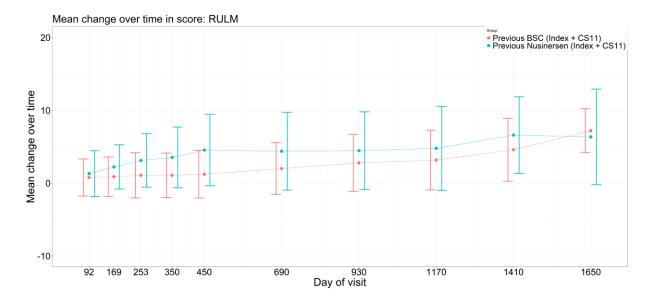


Abbildung 4-19: SHINE-CHERISH (ITT) – Graphische Darstellung "Veränderung zu Baseline im RULM"

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.8.2 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-156: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "RULM-Scores in der SHINE-Studie (ohne Indexstudie)" – weitere Untersuchungen

CHINE La Las	Behandlungsgruppen		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
RULM-Scores in der SHINE-Studie (ohr	ne Index)		
n	0		
MW (SD)	NA (NA)		
Zu Tag 1290			
n (%)	7 (15)		
MW (SD)	31,43 (6,949)		
Zu Tag 1530	·		
n (%)	12 (26)		
MW (SD)	31,08 (6,171)		
Zu Tag 1770			
n (%)	20 (43)		
MW (SD)	29,30 (6,775)		
Zu Tag 2010			
n (%)	29 (62)		
MW (SD)	28,90 (7,761)		
Zu Tag 2250			
n (%)	22 (47)		
MW (SD)	28,00 (8,252)		
Zu Tag 2490			
n (%)	17 (36)		
MW (SD)	28,59 (7,306)		
Zu Tag 2730			
n (%)	4 (9)		
MW (SD)	33,75 (6,500)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ITT = Intention-to-treat, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, RULM = Revised Upper Limb Module SD = Standardabweichung

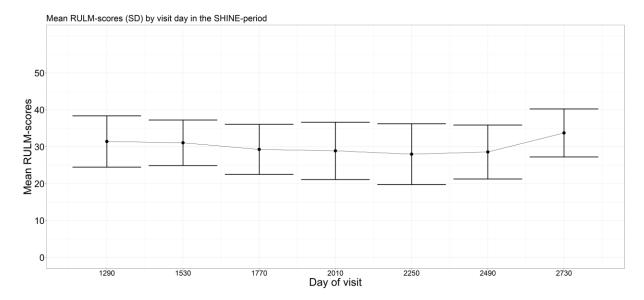


Abbildung 4-20: SHINE-CS12 – Graphische Darstellung "Mittelwert des RULM"

CS12-Patienten zeigten über einen Zeitspanne von 1460 Tage (ca. 4 Jahre) einen konstant hohen Wert um die 30 Punkte von maximal möglichen 38 Punkten im RULM-Score (Tabelle 4-156 und Abbildung 4-20).

4.3.2.3.3.9 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 4-157: Operationalisierung des Endpunktes "6MWT" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Der 6MWT wurde in der Studie SHINE für alle gehfähigen Patienten der Studie CS12 ausgewertet.
	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) [52] und Morbus Pompe nachgewiesen wurde [53]. 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 <i>et al.</i> haben die Konvergenz-, Diskriminanz- und Kriteriumsvalidität untersucht und bestätigten den Wert der 6MWD als einen pivotalen Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien bei SMA. Die Test-Retest-Reliablität des 6MWT ist sehr gut mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,992 (Konfidenzintervall: 0,979 – 0,997) [54]. Es konnte eine hohe Korrelation zu anderen, bei SMA etablierten Funktionalitätsmessungen gezeigt werden [72], 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 [55]. Fatigue tritt häufig bei SMA-Patienten auf und wird bei 34 % der Typ 2 SMA Patienten und 64 % der Typ 3 SMA Patienten berichtet [56].
	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 gemäß Studienhandbuch durchgeführt [73]. 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.
	Erhebungszeitraum: Eine Erhebung des 6MWT fand für
	• Gruppe 3 (CS12): Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530,1770 sowie 2010 statt
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:
	Veränderung zu Baseline im 6MWT
	Statistische Auswertung: Die Darstellung der Variablen erfolgt deskriptiv.
6MWT = 6	i-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.

Stand: 01.12.2020

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.

4.3.2.3.3.9.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-158: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung der Distanz des 6MWT" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
Veränderung des 6MWT-Scores von Ba	aseline		
n	13		
MW (SD)	230,62 (195,031)		
Zu Tag 92			
n (%)	11 (23)		
MW (SD)	19,64 (27,197)		
Zu Tag 169			
n (%)	11 (23)		
MW (SD)	24,27 (45,931)		
Zu Tag 253			
n (%)	10 (21)		
MW (SD)	37,50 (42,314)		
Zu Tag 350			
n (%)	4 (9)		
MW (SD)	50,25 (47,006)		
Zu Tag 450			
n (%)	7 (15)		
MW (SD)	38,43 (41,789)		
Zu Tag 550			
n (%)	12 (26)		
MW (SD)	49,17 (41,303)		
Zu Tag 650			
n (%)	13 (28)		
MW (SD)	51,69 (41,516)		

Stand: 01.12.2020

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
Zu Tag 750	·		
n (%)	13 (28)		
MW (SD)	73,46 (42,512)		
Zu Tag 850			
n (%)	13 (28)		
MW (SD)	68,23 (51,172)		
Zu Tag 950			
n (%)	12 (26)		
MW (SD)	80,67 (45,916)		
Zu Tag 1050	·		
n (%)	6 (13)		
MW (SD)	97,67 (43,752)		
Zu Tag 1290			
n (%)	12 (26)		
MW (SD)	81,08 (61,247)		
Zu Tag 1530			
n (%)	13 (28)		
MW (SD)	89,46 (65,963)		
Zu Tag 1770			
n (%)	12 (26)		
MW (SD)	95,83 (55,638)		
Zu Tag 2010			
n (%)	8 (17)		
MW (SD)	97,38 (62,826)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

6MWT = 6 minute walk test, ITT = Intention-to-treat, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, SD = Standardabweichung,

Die 13 gehfähigen Patienten der CS12-Studie liefen zu Baseline im Mittel eine Strecke von 230,62 Metern (SD: 195,031) (Tabelle 4-158). Im Verlauf der frühen Nusinersen-Therapie erreichten die Patienten im Mittel eine Verbesserung um 97,38 Metern (SD: 62,826) nach 2010 Tagen Therapie (Abbildung 4-21).

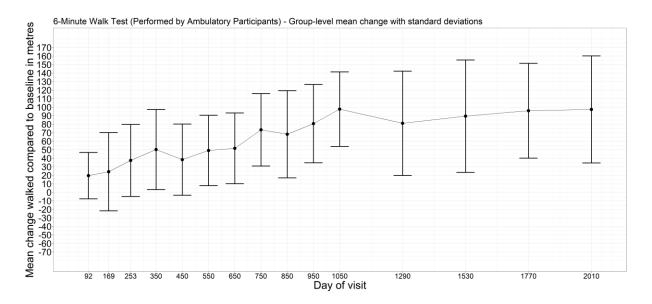


Abbildung 4-21: SHINE-CS12 – Graphische Darstellung "Veränderung zu Baseline im $6\mathrm{MWT}$ "

4.3.2.3.3.10 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 4-159: Operationalisierung des Endpunktes "Veränderung zu Baseline ACEND" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Der ACEND wurde in der Studie SHINE für alle Patienten der Studien CHERISH.
	Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern bzw. betreuende Person zu quantifizieren [21]. 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 und evaluiert anhand von 7 Domänen die Erfahrungen der Pflegepersonen mit der neuromuskulären Erkrankung. Aus den folgenden Domänen wird jeweils eine Antwort ausgewählt.
	Domäne 1– Essen/Körperpflege/Ankleiden (6 Items): (1) Isst Ihr Kind mit den Fingern? (2) Verwendet Ihr Kind zum Essen einen Löffel? (3) Kann Ihr Kind eine Tasse selbstständig heben und trinken? (4) Kann sich Ihr Kind die Hände gründlich waschen? (5) Zieht sich Ihr Kind die Socken und Schuhe selbst aus? (6) Zieht sich Ihr Kind sein Kleid, T-Shirt oder seinen Pullover selbst aus?
	Domäne 2 – Sitzen/Spielen (5 Items): (7) Kann Ihr Kind 1 – 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (8) Kann Ihr Kind länger als 15 Minuten auf einem Stuhl sitzen? (9) Spielt Ihr Kind mit Spielsachen oder Gegenständen? (10) Greift Ihr Kind nach Spielsachen oder Gegenständen und nimmt sie sich? (11) Kann Ihr Kind zu Hause 10 Minuten lang sicher spielen?
	Domäne 3 – Bewegung (5 Items): (12) Kann sich Ihr Kind auf dem Bett zur Seite drehen/rollen? (13) Kann Ihr Kind aus dem Bet 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.

Stand: 01.12.2020

Studie Operationalisierung

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 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).

<u>Scoring:</u> Die einzelnen Items werden auf einer 5- bzw. 6-Punkte-Skala mit einer Gesamtpunktzahl von 0-100 bewertet.

<u>Aussagekraft:</u> Je höher der Gesamtscore, desto geringer ist die Belastung der Eltern/des Erziehungsberechtigten.

<u>Erhebungszeitraum:</u> Eine Erhebung des ACEND fand jeweils zu Screening (entspricht Baseline) und für

- Gruppe 2A und 2B (CHERISH): an Tag 169, 450, 930, 1170, 1410 sowie 1650
- Gruppe 3 (CS12): an Tag 92, 169, 253, 350, 450, 550, 650, 750, 850, 950, 1050, 1290, 1530, 1770, 2010, 2250, 2490 sowie 2730 statt.

Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:

• Veränderung zu Baseline

Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

ACEND = ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analsis of covariance, BSC = Best Supportive Care, LS = Least squares, MW = Mittelwert, SMA = Spinale Muskelatrophie

Stand: 01.12.2020

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.

4.3.2.3.3.10.1 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-160: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH	Behandlu	Behandlungsgruppen	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert
Veränderung des ACE	END-Scores zu Baseline: D	omäne 1 – Essen/Körpe	rpflege/Ankleiden
n	42	84	
MW (SD)	64,05 (14,623)	62,62 (19,812)	-
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	-1,22 (15,666)	1,93 (14,826)	3,05 [-2,090; 8,189] 0,2424
LS MW (SE)	-1,15 (2,118)	1,90 (1,484)	Hedges' g
95 %-KI	-5,347; 3,039	-1,043; 4,834	0,21 [-0,168; 0,582] 0,2792
Zu Tag 450			
n (%)	39 (93)	75 (89)	LS MD
MW (SD)	-0,77 (14,818)	6,00 (16,649)	6,32 [0,706; 11,937] 0,0277
LS MW (SE)	-0,47 (2,293)	5,85 (1,650)	Hedges' g
95 %-KI	-5,019; 4,070	2,577; 9,116	0,42 [0,028; 0,810] 0,0357

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: D	omäne 1 – Essen/Körpe	rpflege/Ankleiden
Zu Tag 930			
n (%)	34 (81)	70 (83)	LS MD
MW (SD)	1,57 (18,151)	8,67 (20,259)	7,36 [0,261; 14,458] 0,0423
LS MW (SE)	1,39 (2,921)	8,75 (2,026)	Hedges' g
95 %-KI	-4,404; 7,190	4,732; 12,772	0,36 [-0,053; 0,772] 0,0878
Zu Tag 1170			
n (%)	31 (74)	66 (79)	LS MD
MW (SD)	1,29 (14,572)	10,45 (17,589)	9,99 [4,144; 15,837] 0,0010
LS MW (SE)	0,73 (2,423)	10,72 (1,656)	Hedges' g
95 %-KI	-4,084; 5,540	7,429; 14,008	0,54 [0,111; 0,978] 0,0139
Zu Tag 1410			
n (%)	17 (40)	25 (30)	LS MD
MW (SD)	-1,37 (15,593)	7,07 (19,891)	7,38 [-3,802; 18,561] 0,1893
LS MW (SE)	-0,74 (4,223)	6,64 (3,469)	Hedges' g
95 %-KI	-9,299; 7,815	-0,391; 13,667	0,45 [-0,172; 1,077] 0,1554

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlu	Behandlungsgruppen	
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	42		
Veränderung des AC	CEND-Scores zu Baseline: D	omäne 1 – Essen/Körpe	rpflege/Ankleiden
Zu Tag 1650			
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD
MW (SD)	10,00 (NA)	28,57 (18,445)	38,85 [-47,897; 125,603] 0,2493
LS MW (SE)	-7,75 (24,560)	31,11 (6,775)	Hedges' g
95 %-KI	-85,907; 70,415	9,545; 52,668	NA [NA; NA] NA

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Tabelle 4-161: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 2 – Sitzen/Spielen" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
n	42	84	
MW (SD)	90,00 (16,055)	90,00 (13,397)	-
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	83 (99)	LS MD
MW (SD)	-1,85 (17,529)	-1,88 (15,622)	0,60 [-4,537; 5,747] 0,8162
LS MW (SE)	-2,28 (2,119)	-1,67 (1,485)	Hedges' g
95 %-KI	-6,472; 1,920	-4,612; 1,270	0,00 [-0,376; 0,373] 0,9934
Zu Tag 450			
n (%)	38 (90)	75 (89%)	LS MD
MW (SD)	-7,16 (17,674)	-1,71 (11,822)	5,40 [0,040; 10,763] 0,0483
LS MW (SE)	-7,13 (2,199)	-1,72 (1,562)	Hedges' g
95 %-KI	-11,484; -2,766	-4,819; 1,373	0,39 [-0,008; 0,779] 0,0549
Zu Tag 930			
n (%)	35 (83)	69 (82)	LS MD
MW (SD)	0,00 (15,553)	-0,81 (11,532)	-0,55 [-5,457; 4,356] 0,8242
LS MW (SE)	-0,17 (2,006)	-0,72 (1,423)	Hedges' g
95 %-KI	-4,154; 3,808	-3,548; 2,101	-0,06 [-0,469; 0,345] 0,7655

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Zu Tag 1170			
n (%)	31 (74)	67 (80)	LS MD
MW (SD)	1,55 (20,124)	1,13 (13,588)	0,14 [-5,045; 5,322] 0,9577
LS MW (SE)	1,17 (2,152)	1,31 (1,459)	Hedges' g
95 %-KI	-3,103; 5,443	-1,587; 4,206	-0,03 [-0,452; 0,400] 0,9054
Zu Tag 1410			
n (%)	17 (40)	25 (30)	LS MD
MW (SD)	-7,29 (24,341)	-3,68 (16,121)	3,49 [-7,844; 14,814] 0,5369
LS MW (SE)	-7,22 (4,293)	-3,73 (3,532)	Hedges' g
95 %-KI	-15,917; 1,482	-10,889; 3,425	0,18 [-0,439; 0,796] 0,5701
Zu Tag 1650			
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD
MW (SD)	0,00 (NA)	8,57 (7,458)	7,60 [-19,705; 34,902] 0,4410
LS MW (SE)	0,85 (7,830)	8,45 (2,472)	Hedges' g
95 %-KI	-24,069; 25,771	0,583; 16,316	NA [NA; NA] NA

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Tabelle 4-162: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 3 – Bewegung" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
	Späte Nusinersen-Gabe 42	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
n	42	84	
MW (SD)	21,22 (17,295)	26,33 (22,883)	-
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	80 (95)	LS MD
MW (SD)	-1,88 (15,394)	3,43 (14,797)	6,79 [1,212; 12,361] 0,0175
LS MW (SE)	-2,86 (2,279)	3,93 (1,625)	Hedges' g
95 %-KI	-7,372; 1,656	0,710; 7,147	0,35 [-0,027; 0,731] 0,0690
Zu Tag 450			
n (%)	39 (93)	74 (88)	LS MD
MW (SD)	-3,00 (21,199)	5,25 (18,070)	9,92 [2,507; 17,329] 0,0092
LS MW (SE)	-4,09 (3,014)	5,82 (2,181)	Hedges' g
95 %-KI	-10,067; 1,882	1,502; 10,148	0,43 [0,035; 0,819] 0,0327
Zu Tag 930			
n (%)	35 (83)	68 (81)	LS MD
MW (SD)	0,08 (21,240)	9,62 (21,798)	13,80 [5,873; 21,728] 0,0008
LS MW (SE)	-2,73 (3,227)	11,07 (2,303)	Hedges' g
95 %-KI	-9,136; 3,674	6,499; 15,640	0,44 [0,026; 0,850] 0,0373

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
Zu Tag 1170			
n (%)	30 (71)	63 (75)	LS MD
MW (SD)	-2,38 (23,273)	4,85 (22,930)	11,25 [2,008; 20,498] 0,0176
LS MW (SE)	-5,10 (3,809)	6,15 (2,613)	Hedges' g
95 %-KI	-12,674; 2,466	0,956; 11,343	0,31 [-0,126; 0,749] 0,1627
Zu Tag 1410			1
n (%)	16 (38)	25 (30)	LS MD
MW (SD)	-2,32 (27,607)	7,31 (27,331)	11,83 [-5,409; 29,073] 0,1725
LS MW (SE)	-3,66 (6,610)	8,17 (5,275)	Hedges' g
95 %-KI	-17,066; 9,745	-2,527; 18,870	0,34 [-0,288; 0,977] 0,2858
Zu Tag 1650			
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD
MW (SD)	48,57 (NA)	18,37 (20,921)	6,91 [-61,869; 75,687] 0,7702
LS MW (SE)	16,10 (19,714)	23,01 (6,191)	Hedges' g
95 %-KI	-46,640; 78,835	3,304; 42,709	NA [NA; NA] NA

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Tabelle 4-163: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 4 – Fortbewegung" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT) N ¹	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe 84	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
n	42	84	
MW (SD)	19,50 (9,959)	22,07 (15,773)	-
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	78 (93)	LS MD
MW (SD)	-1,24 (10,860)	1,51 (10,930)	2,89 [-1,368; 7,157] 0,1813
LS MW (SE)	-1,33 (1,734)	1,56 (1,252)	Hedges' g
95 %-KI	-4,769; 2,101	-0,920; 4,040	0,25 [-0,128; 0,631] 0,1946
Zu Tag 450			
n (%)	33 (79)	70 (83)	LS MD
MW (SD)	-4,21 (10,879)	2,96 (14,825)	8,42 [2,719; 14,128] 0,0042
LS MW (SE)	-5,06 (2,358)	3,36 (1,610)	Hedges' g
95 %-KI	-9,744; -0,385	0,164; 6,554	0,52 [0,099; 0,940] 0,0154
Zu Tag 930			
n (%)	29 (69)	59 (70)	LS MD
MW (SD)	-0,97 (9,299)	6,90 (20,987)	9,76 [2,333; 17,189] 0,0106
LS MW (SE)	-2,24 (3,043)	7,52 (2,123)	Hedges' g
95 %-KI	-8,291; 3,816	3,301; 11,747	0,43 [-0,017; 0,882] 0,0593

CHANE CHEDICH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: Do	mäne 4 – Fortbewegun	g	
Zu Tag 1170				
n (%)	26 (62)	54 (64)	LS MD	
MW (SD)	-3,62 (10,120)	4,94 (18,053)	11,59 [4,612; 18,575] 0,0014	
LS MW (SE)	-5,66 (2,855)	5,93 (1,962)	Hedges' g	
95 %-KI	-11,350; 0,024	2,021; 9,839	0,53 [0,056; 1,007] 0,0284	
Zu Tag 1410				
n (%)	16 (38)	22 (26)	LS MD	
MW (SD)	-5,25 (8,851)	1,95 (18,727)	7,49 [-2,422; 17,399] 0,1337	
LS MW (SE)	-5,41 (3,706)	2,07 (3,160)	Hedges' g	
95 %-KI	-12,954; 2,125	-4,355; 8,504	0,46 [-0,195; 1,111] 0,1693	
Zu Tag 1650				
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD	
MW (SD)	32,00 (NA)	28,00 (27,227)	80,44 [-20,938; 181,826] 0,0858	
LS MW (SE)	-41,89 (28,569)	38,56 (7,419)	Hedges' g	
95 %-KI	-132,807; 49,030	14,946; 62,165	NA [NA; NA] NA	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Tabelle 4-164: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 5 – Zeit" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH	Behandlu	Behandlungsgruppen		
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: D	omäne 5 – Zeit		
n	42	84		
MW (SD)	68,90 (23,324)	72,54 (21,056)	-	
Zu Tag 169				
n (%)	41 (98)	82 (98)	LS MD	
MW (SD)	3,81 (16,995)	-0,38 (17,633)	-2,45 [-8,320; 3,419] 0,4101	
LS MW (SE)	2,65 (2,411)	0,20 (1,699)	Hedges' g	
95 %-KI	-2,125; 7,425	-3,164; 3,563	-0,24 [-0,615; 0,137] 0,2128	
Zu Tag 450				
n (%)	39 (93)	75 (89)	LS MD	
MW (SD)	-1,12 (17,612)	-4,92 (19,799)	-1,79 [-8,525; 4,954] 0,6006	
LS MW (SE)	-2,44 (2,750)	-4,23 (1,978)	Hedges' g	
95 %-KI	-7,894; 3,007	-8,149; -0,309	-0,20 [-0,585; 0,190] 0,3182	
Zu Tag 930				
n (%)	35 (83)	68 (81)	LS MD	
MW (SD)	0,18 (18,409)	-8,18 (21,305)	-5,59 [-13,150; 1,966] 0,1452	
LS MW (SE)	-1,65 (3,080)	-7,24 (2,200)	Hedges' g	
95 %-KI	-7,761; 4,465	-11,606; -2,874	-0,41 [-0,819; 0,004] 0,0526	

CHINE CHEDICH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	C :: 4 o E:		späte Nusinersen-Gabe Effektmaß	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Zu Tag 1170				
n (%)	31 (74)	67 (80)	LS MD	
MW (SD)	-5,04 (18,986)	-1,21 (20,793)	4,58 [-3,220; 12,375] 0,2467	
LS MW (SE)	-5,55 (3,236)	-0,98 (2,192)	Hedges' g	
95 %-KI	-11,979; 0,872	-5,329; 3,378	0,19 [-0,239; 0,614] 0,3888	
Zu Tag 1410				
n (%)	17 (40)	25 (30)	LS MD	
MW (SD)	-4,04 (21,072)	-14,50 (19,240)	-4,01 [-15,436; 7,426] 0,4822	
LS MW (SE)	-7,88 (4,254)	-11,89 (3,469)	Hedges' g	
95 %-KI	-16,503; 0,735	-18,917; -4,861	-0,51 [-1,140; 0,114] 0,1086	
Zu Tag 1650				
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD	
MW (SD)	25,00 (NA)	5,36 (7,594)	-31,46 [-47,054; -15,875] 0,0076	
LS MW (SE)	35,34 (4,471)	3,88 (1,413)	Hedges' g	
95 %-KI	21,114; 49,573	-0,616; 8,375	NA [NA; NA] NA	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

 $ACEND = Assessment \ of \ Caregiver \ Experience \ with \ Neuromuscular \ Disease, \ ANCOVA = Analysis \ of \ covariance, \ ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ (LS) \ MW = least \ square \ Mittelwert, \ LS \ MD = least \ square \ Mittelwert differenz, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = Not \ available, \ SD = Standard abweichung, \ SE = Standard \ Error$

Tabelle 4-165: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 6 – Gefühle" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N^1	42	84		
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: Do	mäne 6 – Gefühle		
n	42	84		
MW (SD)	69,18 (20,151)	70,70 (15,986)	-	
Zu Tag 169				
n (%)	41 (98)	82 (98)	LS MD	
MW (SD)	1,02 (13,040)	-1,05 (13,613)	-1,34 [-6,367; 3,683] 0,5979	
LS MW (SE)	0,53 (2,066)	-0,81 (1,456)	Hedges' g	
95 %-KI	-3,557; 4,624	-3,692; 2,075	-0,15 [-0,528; 0,222] 0,4245	
Zu Tag 450				
n (%)	39 (93)	75 (89)	LS MD	
MW (SD)	-0,78 (14,601)	-0,33 (15,839)	1,39 [-3,949; 6,728] 0,6069	
LS MW (SE)	-1,40 (2,180)	-0,01 (1,570)	Hedges' g	
95 %-KI	-5,723; 2,920	-3,123; 3,099	0,03 [-0,358; 0,416] 0,8833	
Zu Tag 930				
n (%)	35 (83)	70 (83)	LS MD	
MW (SD)	0,32 (13,688)	-1,94 (17,767)	-1,20 [-7,539; 5,138] 0,7079	
LS MW (SE)	-0,39 (2,598)	-1,59 (1,829)	Hedges' g	
95 %-KI	-5,544; 4,764	-5,220; 2,039	-0,14 [-0,542; 0,270] 0,5122	

CHINE CHEDICH	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: Do	mäne 6 – Gefühle		
Zu Tag 1170				
n (%)	31 (74)	66 (79)	LS MD	
MW (SD)	-1,16 (18,658)	-1,22 (18,381)	0,94 [-6,337; 8,207] 0,7990	
LS MW (SE)	-1,84 (3,012)	-0,90 (2,058)	Hedges' g	
95 %-KI	-7,821; 4,143	-4,991; 3,184	0,00 [-0,430; 0,424] 0,9890	
Zu Tag 1410			•	
n (%)	17 (40)	24 (29)	LS MD	
MW (SD)	-6,05 (11,795)	-10,42 (18,376)	-1,04 [-10,885; 8,803] 0,8314	
LS MW (SE)	-8,00 (3,654)	-9,04 (3,054)	Hedges' g	
95 %-KI	-15,406; -0,584	-15,231; -2,841	-0,27 [-0,892; 0,357] 0,4005	
Zu Tag 1650				
n (%)	1 (2)	7 (8)	LS MD	
MW (SD)	13,89 (NA)	11,90 (25,746)	1,27 [-103,593; 106,143] 0,9716	
LS MW (SE)	11,04 (29,908)	12,31 (8,950)	Hedges' g	
95 %-KI	-84,143; 106,217	-16,171; 40,795	NA [NA; NA] NA	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Tabelle 4-166: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 7 – Finanzielles" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH	Behandlu	Behandlungsgruppen	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert
Veränderung des ACE	ND-Scores zu Baseline: D	omäne 7 – Finanzielles	
n	42	84	
MW (SD)	67,26 (22,771)	64,76 (22,520)	-
Zu Tag 169			
n (%)	41 (98)	82 (98)	LS MD
MW (SD)	-3,05 (14,269)	-1,04 (18,438)	2,39 [-3,745; 8,532] 0,4416
LS MW (SE)	-3,30 (2,524)	-0,91 (1,780)	Hedges' g
95 %-KI	-8,301; 1,695	-4,434; 2,615	0,12 [-0,259; 0,492] 0,5430
Zu Tag 450			
n (%)	39 (93)	75 (89)	LS MD
MW (SD)	1,28 (11,794)	0,80 (16,482)	-0,95 [-6,435; 4,532] 0,7317
LS MW (SE)	1,59 (2,237)	0,64 (1,608)	Hedges' g
95 %-KI	-2,843; 6,024	-2,548; 3,827	-0,03 [-0,419; 0,355] 0,8720
Zu Tag 930			
n (%)	35 (83)	69 (82)	LS MD
MW (SD)	-2,14 (17,502)	0,87 (18,589)	2,18 [-5,231; 9,586] 0,5611
LS MW (SE)	-1,59 (3,018)	0,59 (2,133)	Hedges' g
95 %-KI	-7,577; 4,400	-3,644; 4,822	0,16 [-0,243; 0,571] 0,4301

CHINE CHEDICH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Effektmaß	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Zu Tag 1170	•			
n (%)	31 (74)	67 (80)	LS MD	
MW (SD)	-1,29 (18,438)	0,75 (18,469)	1,92 [-5,647; 9,492] 0,6152	
LS MW (SE)	-1,21 (3,143)	0,71 (2,132)	Hedges' g	
95 %-KI	-7,455; 5,030	-3,523; 4,943	0,11 [-0,317; 0,535] 0,6145	
Zu Tag 1410				
n (%)	17 (40)	23 (27)	LS MD	
MW (SD)	-8,53 (15,985)	-0,65 (19,087)	5,66 [-5,669; 16,998] 0,3172	
LS MW (SE)	-7,26 (4,177)	-1,59 (3,573)	Hedges' g	
95 %-KI	-15,736; 1,222	-8,847; 5,662	0,43 [-0,202; 1,067] 0,1816	
Zu Tag 1650				
n (%)	1 (2%)	7 (8%)	LS MD	
MW (SD)	15,00 (NA)	9,29 (21,492)	9,75 [-15,784; 35,276] 0,3113	
LS MW (SE)	1,47 (7,256)	11,22 (2,092)	Hedges' g	
95 %-KI	-21,618; 24,563	4,559; 17,877	NA [NA; NA] NA	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Patienten ohne Baseline-Werte wurden nicht berücksichtigt. LS MWs wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Screening und Baseline-Wert adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation für die Berechnung der LS MWs durchgeführt. Multiple Imputation wurde mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Screening sowie Baseline-Wert berechnet. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, ANCOVA = Analysis of covariance, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = least square Mittelwert, LS MD = least square Mittelwertdifferenz, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available, SD = Standardabweichung, SE = Standard Error

Beim ACEND-Score in Domäne 1 (Essen/Körperpflege/Ankleiden) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline und gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 9,99 [4,144; 15,837] p = 0,0010, Tabelle 4-160). Zu Tag 1410 bestand weiterhin ein Behandlungsunterschied zugunsten einer frühen Nusinersen-Gabe, jedoch ist dieser nicht mehr signifikant. Es liegen nur noch für 40 % bzw. 30 % der Patienten Bewertungen vor und es lag demnach eine geringere Rücklaufquote als noch zu Tag 1170 vor (74 % vs. 79 %) (Tabelle 4-160).

Beim ACEND-Score in Domäne 3 (Bewegung) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline als bei einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 11,25 [2,008; 20,498] p = 0,0176). Zu Tag 1410 zeigt sich weiterhin eine Verbesserung unter früher Nusinersen-Gabe, jedoch ist diese nicht mehr signifikant (Tabelle 4-162).

Beim ACEND-Score in der Domäne 4 (Fortbewegung) zeigten Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe eine signifikante Verbesserung zu Tag 1170 im Vergleich zu Baseline und gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe (LS MD = 11,59 [4,612; 18,575] p = 0,0014). Zu Tag 1410 bleibt der Effekt bestehen, jedoch ist er nicht mehr signifikant (Tabelle 4-163).

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.10.2 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-167: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden" – weitere Untersuchungen

GYYNE GGAA	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden		
n	24	
MW (SD)	80,33 (19,766)	
Zu Tag 92		
n (%)	23 (49)	
MW (SD)	4,78 (10,816)	
Zu Tag 169		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	5,22 (10,367)	
Zu Tag 253		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	4,25 (11,002)	
Zu Tag 350		
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	3,56 (5,837)	
Zu Tag 450		
n (%)	17 (36)	
MW (SD)	6,20 (9,882)	
Zu Tag 550		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	7,63 (10,840)	
Zu Tag 650		
n (%)	11 (23)	
MW (SD)	8,48 (13,933)	
Zu Tag 750		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	6,58 (7,782)	
Zu Tag 850		
n (%)	10 (21)	
MW (SD)	12,00 (15,332)	
Zu Tag 950		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	5,12 (7,969)	

Nusinersen (Spinraza®)

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe	
SHINE-CS12		
N^1	47	
Veränderung des ACEND-Scores zu Ba	seline: Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden	
Zu Tag 1050		
n (%)	20 (43)	
MW (SD)	8,93 (12,104)	
Zu Tag 1290		
n (%)	23 (49)	
MW (SD)	7,91 (12,783)	
Zu Tag 1530		
n (%)	17 (36)	
MW (SD)	7,76 (13,792)	
Zu Tag 1770		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	10,12 (16,164)	
Zu Tag 2010		
n (%)	14 (30)	
MW (SD)	10,38 (12,250)	
Zu Tag 2250		
n (%)	2 (4)	
MW (SD)	-10,00 (14,142)	
Zu Tag 2490		
n (%)	1 (2)	
MW (SD)	16,67 (NA)	

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ACEND = Assessment \ of \ Caregiver \ Experience \ with \ Neuromuscular \ Disease, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = Not \ available,$

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-168: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 2 – Sitzen/Spielen" – weitere Untersuchungen

CHINE CO12	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N¹	47	
Veränderung des ACEND-Scores von B	aseline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen	
n	24	
MW (SD)	95,33 (9,337)	
Zu Tag 92		
n (%)	23 (49)	
MW (SD)	2,09 (8,431)	
Zu Tag 169		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	0,83 (7,364)	
Zu Tag 253	<u> </u>	
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	2,67 (6,742)	
Zu Tag 350		
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	-0,80 (6,961)	
Zu Tag 450		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	2,25 (7,000)	
Zu Tag 550		
n (%)	14 (30)	
MW (SD)	-0,57 (9,129)	
Zu Tag 650		
n (%)	10 (21)	
MW (SD)	2,40 (5,060)	
Zu Tag 750		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	2,75 (4,782)	
Zu Tag 850		
n (%)	10 (21)	
MW (SD)	-0,40 (5,797)	
Zu Tag 950		
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	4,00 (8,000)	
Zu Tag 1050		

Nusinersen (Spinraza®)

CHAIR CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe	
SHINE-CS12		
N^1	47	
Veränderung des ACEND-Scores von Ba	seline: Domäne 2 – Sitzen/Spielen	
n (%)	20 (43)	
MW (SD)	3,20 (6,693)	
Zu Tag 1290	·	
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	0,50 (10,304)	
Zu Tag 1530		
n (%)	17 (36)	
MW (SD)	2,59 (6,472)	
Zu Tag 1770	·	
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	2,75 (6,486)	
Zu Tag 2010	·	
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	3,20 (8,841)	
Zu Tag 2250	·	
n (%)	2 (4)	
MW (SD)	8,00 (11,314)	
Zu Tag 2490	·	
n (%)	1 (2)	
MW (SD)	8,00 (NA)	

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ACEND = Assessment \ of \ Caregiver \ Experience \ with \ Neuromuscular \ Disease, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = Not \ available,$

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-169: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 3 – Bewegung" – weitere Untersuchungen

CHANG COLO	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Veränderung des ACEND-Scores von B	aseline: Domäne 3 – Bewegung	
n	24	
MW (SD)	64,88 (32,462)	
Zu Tag 92		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	1,43 (16,359)	
Zu Tag 169		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	3,45 (16,467)	
Zu Tag 253		
n (%)	24 (51)	
MW (SD)	1,79 (16,463)	
Zu Tag 350	<u>'</u>	
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	6,86 (14,030)	
Zu Tag 450		
n (%)	17 (36)	
MW (SD)	7,23 (21,431)	
Zu Tag 550	·	
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	8,04 (15,932)	
Zu Tag 650		
n (%)	11 (23)	
MW (SD)	5,71 (15,172)	
Zu Tag 750		
n (%)	16 (34)	
MW (SD)	11,96 (14,577)	
Zu Tag 850		
n (%)	10 (21)	
MW (SD)	9,71 (13,683)	
Zu Tag 950	•	
n (%)	15 (32)	
MW (SD)	14,10 (16,536)	
Zu Tag 1050	•	

Nusinersen (Spinraza®)

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe 47		
SHINE-CS12			
N^1			
n (%)	20 (43)		
MW (SD)	11,86 (15,519)		
Zu Tag 1290			
n (%)	24 (51)		
MW (SD)	11,43 (16,118)		
Zu Tag 1530			
n (%)	17 (36)		
MW (SD)	13,28 (14,775)		
Zu Tag 1770			
n (%)	16 (34)		
MW (SD)	12,14 (17,659)		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	9,14 (14,537)		
Zu Tag 2250			
n (%)	2 (4)		
MW (SD)	15,71 (22,223)		
Zu Tag 2490			
n (%)	1 (2)		
MW (SD)	34,29 (NA)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ACEND = Assessment \ of \ Caregiver \ Experience \ with \ Neuromuscular \ Disease, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = Not \ available \ SD = Standardabweichung$

Tabelle 4-170: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 4 – Fortbewegung" – weitere Untersuchungen

CHANGE COALS	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Veränderung des ACEND-Scores von Baseline: Domäne 4 – Fortbewegung				
n	24			
MW (SD)	59,42 (35,843)			
Zu Tag 92	•			
n (%)	22 (47)			
MW (SD)	4,36 (13,347)			
Zu Tag 169	•			
n (%)	23 (49)			
MW (SD)	3,22 (10,458)			
Zu Tag 253	•			
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	4,25 (9,405)			
Zu Tag 350	'			
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	1,33 (7,509)			
Zu Tag 450	•			
n (%)	17 (36)			
MW (SD)	3,41 (7,203)			
Zu Tag 550				
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	5,62 (11,713)			
Zu Tag 650	•			
n (%)	11 (23)			
MW (SD)	7,64 (12,452)			
Zu Tag 750				
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	3,60 (9,264)			
Zu Tag 850				
n (%)	10 (21)			
MW (SD)	15,20 (17,769)			
Zu Tag 950	•			
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	3,60 (5,962)			

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe		
	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Zu Tag 1050			
n (%)	19 (40)		
MW (SD)	8,11 (16,872)		
Zu Tag 1290			
n (%)	24 (51)		
MW (SD)	8,42 (16,429)		
Zu Tag 1530			
n (%)	16 (34)		
MW (SD)	8,88 (14,477)		
Zu Tag 1770			
n (%)	13 (28)		
MW (SD)	11,85 (14,977)		
Zu Tag 2010			
n (%)	14 (30)		
MW (SD)	14,43 (18,434)		
Zu Tag 2250			
n (%)	2 (4)		
MW (SD)	-14,00 (8,485)		
Zu Tag 2490			
n (%)	1 (2)		
MW (SD)	4,00 (NA)		
	•		

 $^{^1}$ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

 $ACEND = Assessment \ of \ Caregiver \ Experience \ with \ Neuromuscular \ Disease, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = Not \ available \ SD = Standardabweichung$

Tabelle 4-171: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 5 – Zeit" – weitere Untersuchungen

CHAIR CC12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Veränderung des ACEND-Scores von Baseline: Domäne 5 – Zeit				
n	24			
MW (SD)	75,78 (20,216)			
Zu Tag 92				
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	-1,04 (16,958)			
Zu Tag 169	·			
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	0,26 (14,568)			
Zu Tag 253	•			
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	0,52 (20,599)			
Zu Tag 350	·			
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	-2,50 (13,529)			
Zu Tag 450	·			
n (%)	17 (36)			
MW (SD)	2,21 (24,994)			
Zu Tag 550	·			
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	0,39 (12,177)			
Zu Tag 650	·			
n (%)	11 (23)			
MW (SD)	-1,14 (17,858)			
Zu Tag 750	·			
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	0,78 (15,117)			
Zu Tag 850				
n (%)	9 (19%)			
MW (SD)	-3,47 (21,449)			
Zu Tag 950	•			
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	1,56 (15,052)			
Zu Tag 1050	•			

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
Veränderung des ACEND-Scores von Baseline: Domäne 5 – Zeit			
n (%)	20 (43)		
MW (SD)	3,12 (16,905)		
Zu Tag 1290	•		
n (%)	24 (51)		
MW (SD)	3,91 (18,505)		
Zu Tag 1530			
n (%)	17 (36)		
MW (SD)	2,21 (16,527)		
Zu Tag 1770			
n (%)	16 (34)		
MW (SD)	-0,39 (19,561)		
Zu Tag 2010	•		
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	1,25 (16,057)		
Zu Tag 2250	•		
n (%)	2 (4)		
MW (SD)	-15,62 (4,419)		
Zu Tag 2490			
n (%)	1 (2)		
MW (SD)	6,25 (NA)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, MW = Mittelwert,

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available,

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-172: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 6 – Gefühle" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Veränderung des ACEND-Scores zu Baseline: Domäne 6 – Gefühle				
n	24			
MW (SD)	66,32 (23,617)			
Zu Tag 92				
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	3,47 (10,688)			
Zu Tag 169				
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	6,13 (15,946)			
Zu Tag 253	•			
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	5,32 (15,797)			
Zu Tag 350				
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	1,85 (13,266)			
Zu Tag 450				
n (%)	17 (36)			
MW (SD)	2,94 (14,747)			
Zu Tag 550				
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	12,85 (17,299)			
Zu Tag 650				
n (%)	11 (23)			
MW (SD)	-0,51 (7,937)			
Zu Tag 750				
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	11,11 (14,734)			
Zu Tag 850				
n (%)	10 (21)			
MW (SD)	5,83 (14,608)			
Zu Tag 950	•			
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	7,29 (11,243)			

CHINE CC12	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Veränderung des ACEND-Scores zu Ba	aseline: Domäne 6 – Gefühle		
Zu Tag 1050			
n (%)	20 (43)		
MW (SD)	10,56 (16,608)		
Zu Tag 1290			
n (%)	24 (51)		
MW (SD)	11,81 (17,089)		
Zu Tag 1530			
n (%)	17 (36)		
MW (SD)	7,68 (17,774)		
Zu Tag 1770			
n (%)	16 (34)		
MW (SD)	4,86 (15,433)		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	11,85 (19,795)		
Zu Tag 2250			
n (%)	2 (4)		
MW (SD)	-5,56 (7,857)		
Zu Tag 2490			
n (%)	1 (2)		
MW (SD)	-11,11 (NA)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, MW = Mittelwert,

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available,

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-173: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Veränderung zu Baseline ACEND: Domäne 7 – Finanzielles" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Veränderung des ACEND-Scores von Baseline: Domäne 7 – Finanzielles				
n	24			
MW (SD)	74,58 (18,292)			
Zu Tag 92				
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	-0,42 (10,417)			
Zu Tag 169				
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	1,67 (11,578)			
Zu Tag 253	·			
n (%)	24 (51)			
MW (SD)	2,92 (12,061)			
Zu Tag 350				
n (%)	15 (32)			
MW (SD)	2,33 (10,154)			
Zu Tag 450				
n (%)	17 (36)			
MW (SD)	2,35 (9,206)			
Zu Tag 550				
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	5,31 (16,780)			
Zu Tag 650				
n (%)	11 (23)			
MW (SD)	5,91 (14,802)			
Zu Tag 750				
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	7,19 (12,243)			
Zu Tag 850	·			
n (%)	10 (21)			
MW (SD)	-1,00 (7,379)			
Zu Tag 950	,			
n (%)	16 (34)			
MW (SD)	3,44 (8,702)			

CHINE CC13	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CS12			
N^1	47		
Veränderung des ACEND-Scores von l	Baseline: Domäne 7 – Finanzielles		
Zu Tag 1050			
n (%)	20 (43)		
MW (SD)	3,75 (10,867)		
Zu Tag 1290			
n (%)	24 (51)		
MW (SD)	-0,42 (13,981)		
Zu Tag 1530			
n (%)	17 (36)		
MW (SD)	2,94 (10,317)		
Zu Tag 1770			
n (%)	16 (34)		
MW (SD)	-3,13 (15,152)		
Zu Tag 2010			
n (%)	15 (32)		
MW (SD)	-2,67 (18,504)		
Zu Tag 2250			
n (%)	2 (4)		
MW (SD)	-10,00 (7,071)		
Zu Tag 2490			
n (%)	1 (2)		
MW (SD)	-25,00 (NA)		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, MW = Mittelwert,

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = Not available,

Zu Tag 2010 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung zu Baseline beim ACEND in der Domäne 1 (Essen/Körperpflege/Ankleiden) 10,38 (12,250), in der Domäne 2 (Sitzen/Spielen) 3,20 (8,841), in der Domäne 3 (Bewegung) 9,14 (14,537), in der Domäne 4 (Fortbewegung) 14,43 (18,434), in der Domäne 5 (Zeit) 1,25 (16,057), in der Domäne 6 (Gefühle) 11,85 (19,795) und in der Domäne 7 (Finanzielles) -2,67 (18,504) (Tabelle 4-167 bis Tabelle 4-173).

SD = Standardabweichung

4.3.2.3.3.11 Hospitalisierungen – 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 4-174: Operationalisierung des Endpunktes "Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung/Scheinintervention unter BSC, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff) erfasst.
	"Überwachung zur allgemeinen Beobachtung" schloss Behandlungen ein, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation/Scheinintervention unter BSC stehen oder aufgrund von UEs/SUEs erfolgten. "Dosierung/Scheinintervention unter BSC" schloss Behandlungen au Sicherheitsgründen ein (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. "SUE" schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. "Zusätzliche Untersuchungen" schloss geplante Behandlungen ein wie z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs.
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von Hospitalisierungen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:
	Häufigkeit von Hospitalisierungen
	Zeit bis zur Hospitalisierung
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Nusinersen-Gabe) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
	Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Stand: 01.12.2020

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 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-175: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio	
N	41	81	[95 %-KI] p-Wert	
Häufigkeit von Hospitalisierun	ngen			
n (%)	41 (100)	81 (100)		
MW (SD)	5,27 (5,045)	7,09 (6,643)		
SE	0,788	0,738		
Min; Max	0; 19	0; 28	0,77	
Gesamtzahl an Ereignissen	216	574	[0,482; 1,230]	
Patientenjahre	94,54	246,97	0,2749	
Nicht adjustierte Rate	2,28	2,32		
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	4,14 [2,816; 6,079]	3,19 [2,427; 4,187]		

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum,

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Tabelle 4-176: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe		
N	41	81	[95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zur Hospitalisierung				
n (%)	40 (98)	74 (91)		
10. Perzentil (Wochen)	1,0	1,1		
25. Perzentil (Wochen)	3,1	3,0	0,92	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	9,0 [4,6; 12,7]	8,9 [5,1; 13,0]	[0,852; 1,001] 0,0533	
75. Perzentil (Wochen)	15,9	35,9		
90. Perzentil (Wochen)	27,6	99,3		

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis

Langfristig zeigte sich ein positiver Einfluss einer frühen Nusinersen-Therapie auf die Hospitalisierungsrate bei infantiler SMA, jedoch zeigt dieser keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-175, Tabelle 4-176).

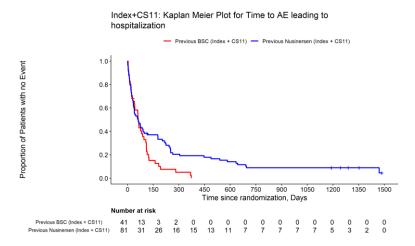


Abbildung 4-22: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"

4.3.2.3.3.11.2 Infantile SMA: CS3A

Tabelle 4-177: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N ¹	20	
Häufigkeit von Hospitalisierungen		
n (%)	20 (100)	
MW (SD)	5,75 (4,734)	
SE	1,058	
Min; Max	0; 13	
Gesamtzahl an Ereignissen	115	
Patientenjahre	80,62	
Nicht adjustierte Rate	1,43	

¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

CS3A-Patienten zeigte eine leicht geringere nicht adjustierte Hospitalisierungsrate als Patienten der ENDEAR-Studie von 1,43 gegenüber 2,32 (Tabelle 4-175 und Tabelle 4-177).

4.3.2.3.3.11.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-178: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Häufigkeit von Hospitalisierun	gen			
n (%)	42 (100)	84 (100)		
MW (SD)	1,69 (2,181)	0,75 (1,150)		
SE	0,336	0,125		
Min; Max	0; 6	0; 5	0,45	
Gesamtzahl an Ereignissen	71	63	[0,262; 0,789]	
Patientenjahre	173,68	338,52	0,0051	
Nicht adjustierte Rate	0,41	0,19		
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,37 [0,242; 0,565]	0,17 [0,118; 0,239]		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Die nicht adjustierte jährliche Rate ist die Gesamtzahl der Ereignisse, die während der Studie für alle Patienten auftrat, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre des Follow-up. Die adjustierte jährliche Rate wurde mit einer negativen Binomial-Regression mit der Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategorialer Variable berechnet und nach Alter bei Screening adjustiert.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum,

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Auch langfristig führte eine frühe Nusinersen-Therapie bei CHERISH-Patienten zu einer signifikant geringeren Hospitalisierungsrate (p = 0.0051, Tabelle 4-178).

Tabelle 4-179: SHINE- CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gab		späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zur Hospitalisierung		1		
n (%)	22 (52)	34 (40)		
10. Perzentil (Wochen)	18,0	35,3		
25. Perzentil (Wochen)	53,9	135,9	0,93	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	196,0 [75,6; NA]	NA [201,3; NA]	[0,833; 1,034] 0,1742	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

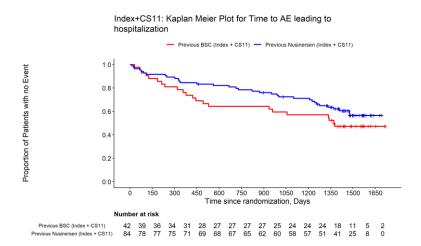


Abbildung 4-23: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.11.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-180: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Häufigkeit von Hospitalisierungen	
n (%)	47 (100)
MW (SD)	0,62 (1,526)
SE	0,223
Min; Max	0; 9
Gesamtzahl an Ereignissen	29
Patientenjahre	90,52
Nicht adjustierte Rate	0,32

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

Die Rate an Patienten mit einem UE, das zu einer Hospitalisierung führte, nahm über die Zeit ab (Tabelle 4-180). Dies unterstützt die Daten der zuvor vergleichenden Studie CHERISH.

KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

4.3.2.3.3.11.5 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-181: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Häufigkeit von Hospitalisierungen" – weitere Untersuchungen

CHINE EMBDACE	Behandlun	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-EMBRACE	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		Rate Ratio [95 %-KI]
N^1	7	14	p-Wert
Häufigkeit von Hospitalisier	rungen		
n (%)	7 (100)	14 (100)	
MW (SD)	5,57 (8,997)	4,57 (7,408)	
SE	3,401	1,980	
Min; Max	0; 25	0; 27	0,77
Gesamtzahl an Ereignissen	39	64	[0,294; 2,027]
Patientenjahre	23,09	52,70	0,5986
Nicht adjustierte Rate	1,69	1,21	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,49 [0,236; 1,036]	0,38 [0,198; 0,735]	

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum,

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Tabelle 4-182: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zur Hospitalisierung" – weitere Untersuchungen

CHANGE ELEMBRA CE	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	
N	7	14		
Zeit bis zu schwerwiegenden	respiratorischen Ereig	nissen		
n (%)	5 (71)	11 (79)		
10. Perzentil (Wochen)	2,3	3,3		
25. Perzentil (Wochen)	10,3	9,9	1,04	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	64,7 [2,3; NA]	73,8 [5,7; 171,9]	[0,825; 1,301] 0,7534	
75. Perzentil (Wochen)	NA	171,9		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable berechnet und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Die Hospitalisierungsrate unter früher Nusinersen-Gabe war geringer als bei einer späten Nusinersen-Gabe, jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-181). Die Ergebnisse stützen dennoch das Gesamtbild einer geringen Hospitalisierungsrate über alle Studien zu Nusinersen hinweg.

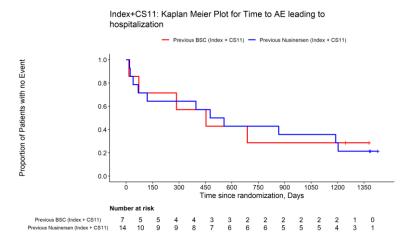


Abbildung 4-24: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Hospitalisierung"

4.3.2.3.3.12 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunktes "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	Alle unerwünschten Ereignisse, die in die SOC der "Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden, wurden als Ereignisse gewertet. Seltene Ereignisse in den SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und "Untersuchungen" (falls vorhanden) könnten anhand dieses Vorgehens nicht berücksichtigt werden. Um diese Ereignisse zu identifizieren, wurde eine detaillierte Bewertung der UEs durchgeführt.
	<u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:
	Häufigkeit der schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse
	• Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
	Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in
	SHINE Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

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.

4.3.2.3.3.12.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-184: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio	
N	41 81		[95 %-KI] p-Wert	
Häufigkeit schwerwiegender r	espiratorischer Ereig	nisse		
n (%)	41 (100)	81 (100)		
MW (SD)	3,44 (3,034)	4,16 (3,832)		
SE	0,474	0,426		
Min; Max	0; 13	0; 15	0,64	
Gesamtzahl an Ereignissen	141	337	[0,395; 1,049]	
Patientenjahre	94,54	246,97	0,0773	
Nicht adjustierte Rate	1,49	1,36		
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	2,83 [1,883; 4,248]	1,82 [1,369; 2,422]		

Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum,

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Langfristig zeigte sich ein positiver Einfluss einer frühen Nusinersen-Therapie auf die Verringerung schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei infantiler SMA, jedoch zeigt dieser keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-184).

Tabelle 4-185: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen

CHANE ENDE A D	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41 81		p-Wert	
Zeit bis zu schwerwiegenden resp	iratorischen Ereigni	issen		
n (%)	40 (98)	72 (89)		
10. Perzentil (Wochen)	1,6	1,7		
25. Perzentil (Wochen)	4,0	5,0	0,95	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	11,7 [6,0; 15,7]	11,7 [9,0; 25,4]	[0,873; 1,023] 0,1608	
75. Perzentil (Wochen)	23,0	47,1		
90. Perzentil (Wochen)	98,9	210,0		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trial

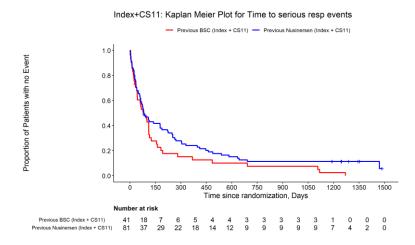


Abbildung 4-25: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"

Langfristig zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren jährlichen Rate schwerwiegender respiratorischer Ereignisse bei Patienten mit einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu

Patienten, die erst später Nusinersen erhielten (Tabelle 4-184, Tabelle 4-185, Abbildung 4-25). In Tabelle 4-186 sind die Ereignisse gemäß PT gelistet.

Tabelle 4-186: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Späte Nusir	nersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe			
SHINE-ENDEAR	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)		
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (63%)	71 (100%)	63 (78%)	268 (100%)		
Bronchiolitis	2 (5%)	2 (3%)	7 (9%)	7 (3%)		
Bronchitis	1 (2%)	1 (1%)	7 (9%)	9 (3%)		
Bronchitis durch Pneumokokken	1 (2%)	1 (1%)	0	0		
Candidasepsis	1 (2%)	1 (1%)	0	0		
Coronavirus-Infektion	2 (5%)	2 (3%)	3 (4%)	3 (1%)		
Enterovirus-infektion	1 (2%)	3 (4%)	4 (5%)	6 (2%)		
Lungeninfektion	1 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	3 (1%)		
Infektion mit Metapneumovirus	2 (5%)	2 (3%)	3 (4%)	3 (1%)		
Akute Otitis media	1 (2%)	1 (1%)	0	0		
Parainfluenzavirus- Infektion	1 (2%)	1 (1%)	4 (5%)	5 (2%)		
Periorbitale Zellulitis	1 (2%)	1 (1%)	0	0		
Pharyngitis durch Streptokokken	1 (2%)	1 (1%)	0	0		
Pneumonie	10 (24%)	14 (20%)	37 (46%)	60 (22%)		
Pneumonie durch Bakterien	2 (5%)	2 (3%)	5 (6%)	6 (2%)		
Pneumonie grippal	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (0%)		
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (1%)		
Pneumonie durch Pseudomonas	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (0%)		
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (1%)		
Virale Pneumonie	2 (5%)	2 (3%)	7 (9%)	8 (3%)		
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	3 (7%)	3 (4%)	7 (9%)	7 (3%)		
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (2%)	1 (1%)	7 (9%)	7 (3%)		

Nusinersen (Spinraza®)

CHINE ENDEAD	Späte Nusir	ersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-ENDEAR	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	
Schwerwiegende respir	atorische Ereignisse	gemäß PT	1		
Atemwegsinfektion	2 (5%)	3 (4%)	10 (12%)	21 (8%)	
Virusinfektion der Atemwege	2 (5%)	3 (4%)	2 (2%)	2 (1%)	
Rhinovirus-infektion	4 (10%)	8 (11%)	12 (15%)	15 (6%)	
Stenotrophomonas- Infektion	1 (2%)	1 (1%)	0	0	
Zellulitis an der Stomastelle	1 (2%)	1 (1%)	0	0	
Systemische Infektion	1 (2%)	1 (1%)	0	0	
Infektion der oberen Atemwege	4 (10%)	4 (6%)	9 (11%)	10 (4%)	
Virusinfektion	1 (2%)	1 (1%)	6 (7%)	6 (2%)	
Virale Infektion der oberen Atemwege	6 (15%)	6 (8%)	5 (6%)	8 (3%)	
Adenovirus-Infektion	0	0	2 (2%)	2 (1%)	
Bronchitis viral	0	0	3 (4%)	4 (1%)	
Clostridium difficile- Infektion	0	0	2 (2%)	2 (1%)	
Ohreninfektion	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Gastroenteritis	0	0	4 (5%)	5 (2%)	
Gastroenteritis durch Rotavirus	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Virale Gastroenteritis	0	0	2 (2%)	2 (1%)	
Hämophilus-Infektion	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Infektion durch Human-Bocavirus	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Grippe	0	0	2 (2%)	2 (1%)	
Laryngitis	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Infektion der unteren Atemwege	0	0	8 (10%)	19 (7%)	
Virusinfektion der unteren Luftwege	0	0	2 (2%)	2 (1%)	
Lungeninfektion durch Pseudomonas	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Moraxellainfektion	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Nasopharyngitis	0	0	2 (2%)	4 (1%)	
Otitis media	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Pneumokokken- Bakteriämie	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Pneumonia moraxella	0	0	1 (1%)	2 (1%)	

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 395 von 663

Stand: 01.12.2020

CHINE ENDEAD	Späte Nusir	nersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe			
SHINE-ENDEAR	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)		
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT						
Pneumonie durch Pneumokokken	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Pneumonie durch Serratia	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Pseudomonas- Bronchitis	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Pseudomonas- Infektion	0	0	3 (4%)	4 (1%)		
Pyelonephritis	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Rotaviren-Infektion	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Sepsis	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Sinusitis	0	0	1 (1%)	2 (1%)		
Staphylokokken- Bakteriämie	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Staphylokokken- infektion	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Sepsis durch Staphylokokken	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Abszess an der Stomastelle	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Tracheitis	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Harnwegsinfektion	0	0	4 (5%)	4 (1%)		
Windpocken	0	0	1 (1%)	1 (0%)		
Untersuchungen	6 (15%)	11 (100%)	9 (11%)	10 (100%)		
Körpertemperatur erhöht	1 (2%)	1 (9%)	0	0		
Herzfrequenz erniedrigt	1 (2%)	1 (9%)	0	0		
Sauerstoffsättigung erniedrigt	5 (12%)	8 (73%)	3 (4%)	3 (30%)		
Respirovirus-Test positiv	1 (2%)	1 (9%)	0	0		
Coronavirus-Test positiv	0	0	1 (1%)	1 (10%)		
Enterovirus-Test positiv	0	0	1 (1%)	1 (10%)		
Medizinische Beobachtung	0	0	3 (4%)	3 (30%)		
Respiratorisches Synzytial Virus-Test positiv	0	0	1 (1%)	1 (10%)		

Nusinersen (Spinraza®)

Seite 396 von 663

Stand: 01.12.2020

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe		Frühe Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAK	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)
Schwerwiegende respir	atorische Ereignisse	e gemäß PT		
Rubulavirus-Test positiv	0	0	1 (1%)	1 (10%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (88%)	125 (100%)	62 (77%)	228 (100%)
Akutes Atemnotsyndrom	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (0%)
Akute respiratorische Insuffizienz	14 (34%)	33 (26%)	20 (25%)	53 (23%)
Apnoe	2 (5%)	8 (6%)	4 (5%)	5 (2%)
Anscheinend lebensbedrohliches Ereignis	2 (5%)	2 (2%)	0	0
Aspiration	1 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (1%)
Atelektase	6 (15%)	6 (5%)	16 (20%)	31 (14%)
Retention von Bronchialsekret	5 (12%)	6 (5%)	2 (2%)	3 (1%)
Chronische respiratorische Insuffizienz	2 (5%)	2 (2%)	3 (4%)	3 (1%)
Dyspnoe	3 (7%)	3 (2%)	5 (6%)	5 (2%)
Hypoxie	2 (5%)	2 (2%)	5 (6%)	5 (2%)
Lungenerkrankung	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (0%)
Pleurärguss	1 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	3 (1%)
Aspirationspneumonie	6 (15%)	6 (5%)	14 (17%)	18 (8%)
Atemstillstand	5 (12%)	5 (4%)	6 (7%)	8 (4%)
Atemstörung	11 (27%)	21 (17%)	27 (33%)	43 (19%)
Respiratorische Insuffizienz	19 (46%)	24 (19%)	26 (32%)	31 (14%)
Schwäche der Atemmuskulatur	1 (2%)	1 (1%)	0	0
Atemweg-kongestion	1 (2%)	1 (1%)	0	0
Sputum vermehrt	1 (2%)	1 (1%)	0	0
Hypertrophie der Adenoiden	0	0	1 (1%)	1 (0%)
Epistaxis	0	0	1 (1%)	1 (0%)
Hyperkapnie	0	0	1 (1%)	1 (0%)
Hypoventilation	0	0	1 (1%)	1 (0%)

Nusinersen (Spinraza®)

SHINE-ENDEAR	Späte Nusir	Späte Nusinersen-Gabe		nersen-Gabe
SHINE-ENDEAR	Patienten (%)		Patienten (%)	Ereignisse (%)
Schwerwiegende respi	iratorische Ereignisse	gemäß PT		
Vermehrte Bronchialsekretion	0	0	1 (1%)	1 (0%)
Obstruktive Atemwegs- erkrankung	0	0	2 (2%)	2 (1%)
Pneumonitis	0	0	2 (2%)	2 (1%)
Pneumothorax	0	0	3 (4%)	3 (1%)
Atemerkrankung	0	0	2 (2%)	2 (1%)
Atemwegs-symptom	0	0	1 (1%)	1 (0%)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

 $ITT = Intention-to-treat, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ PT = Preferred \ Term$

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.3.12.2 Infantile SMA: CS3A

Tabelle 4-187: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen

CHINE CG2	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereign	isse	
n (%)	20 (100)	
MW (SD)	3,70 (2,958)	
SE	0,661	
Min; Max	0; 8	
Gesamtzahl an Ereignissen	74	
Patientenjahre	80,62	
Nicht adjustierte Rate	0,92	

In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, Max = Maximum, Min = Minimum,

Die nicht adjustierte Rate betrug 0,92 (Tabelle 4-187). Alle Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes respiratorisches Ereignis, was im Einklang mit der Schwere der Grunderkrankung bei infantiler SMA steht und auch in der Studienpopulation der SHINE-ENDEAR beobachtet werden konnte (Tabelle 4-189).

In Tabelle 4-188 sind die Ereignisse gemäß PT gelistet.

Tabelle 4-188: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-CSSA	Patienten (%)	Events (%)	
Schwerwiegende respiratorische l	Ereignisse gemäß PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75%)	51 (100%)	
Adenovirus-Infektion	1 (5%)	1 (2%)	
Bronchiolitis	3 (15%)	4 (8%)	
Coronavirus-Infektion	2 (10%)	2 (4%)	
Enterovirusinfektion	1 (5%)	1 (2%)	
Virusinfektion der unteren Luftwege	1 (5%)	1 (2%)	
Infektion mit Metapneumovirus	2 (10%)	2 (4%)	
Parainfluenzavirus-Infektion	1 (5%)	1 (2%)	

Nusinersen (Spinraza[®])

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
	Patienten (%)	Events (%)	
Schwerwiegende respiratorische l	Ereignisse gemäß PT		
Pneumonie	7 (35%)	12 (24%)	
Pneumonie adenoviral	1 (5%)	1 (2%)	
Pneumonie durch Bakterien	2 (10%)	2 (4%)	
Pneumonie durch Pseudomonas	2 (10%)	2 (4%)	
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (5%)	1 (2%)	
Virale Pneumonie	3 (15%)	4 (8%)	
Respiratory Syncytial Virus- Bronchiolitis	4 (20%)	4 (8%)	
Respiratory Syncytial Virus- Infektion	1 (5%)	1 (2%)	
Atemwegsinfektion	1 (5%)	1 (2%)	
Virusinfektion der Atemwege	1 (5%)	1 (2%)	
Rhinovirusinfektion	4 (20%)	4 (8%)	
Infektion der oberen Atemwege	1 (5%)	1 (2%)	
Virusinfektion	3 (15%)	3 (6%)	
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (10%)	2 (4%)	
Erkrankungen der Atemwege,			
des Brustraums und Mediastinums	16 (80%)	50 (100%)	
Akute respiratorische Insuffizienz	7 (35%)	15 (30%)	
Hypertrophie der Adenoiden	1 (5%)	1 (2%)	
Apnoe	2 (10%)	2 (4%)	
Asphyxie	1 (5%)	1 (2%)	
Aspiration	1 (5%)	1 (2%)	
Atelektase	2 (10%)	3 (6%)	
Retention von Bronchialsekret	1 (5%)	1 (2%)	
Chronische respiratorische Insuffizienz	1 (5%)	1 (2%)	
Hypoventilation	1 (5%)	1 (2%)	
Hypoxie	1 (5%)	1 (2%)	
Pneumomediastinum	1 (5%)	1 (2%)	
Aspirationspneumonie	3 (15%)	3 (6%)	
Atemstörung	9 (45%)	13 (26%)	
Respiratorische Insuffizienz	5 (25%)	6 (12%)	

Nusinersen (Spinraza®)

4.3.2.3.3.12.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-189: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen

CHANE CHEDICH (IEE)	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		Rate Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Häufigkeit schwerwiegender res	spiratorischer Ereigni	sse		
n (%)	42 (100)	84 (100)		
MW (SD)	0,64 (1,100)	0,24 (0,573)		
SE	0,170	0,063		
Min; Max	0; 4	0; 3	0,45	
Gesamtzahl an Ereignissen	27	20	[0,224; 0,890]	
Patientenjahre	173,68	338,52	0,0219	
Nicht adjustierte Rate	0,16	0,06		
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	0,10 [0,060; 0,181]	0,05 [0,028; 0,079]		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum,

 $Min = Minimum, \ MW = Mittelwert, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der$

Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Tabelle 4-190: SHINE- CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen

G	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zu schwerwiegenden res	piratorischen Ereigni	issen		
n (%)	15 (36)	15 (18)		
10. Perzentil (Wochen)	33,6	126,9		
25. Perzentil (Wochen)	81,0	NA	0,86	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [213,1; NA]	NA [NA; NA]	[0,744; 0,993] 0,0392	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn zeigt sich klar eine signifikante Verbesserung unter frühzeitiger Nusinersen-Therapie im Vergleich zu einer erst später durchgeführten Behandlung. Die schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse traten weniger häufig auf und waren auch zeitlich später (p = 0.0219; p = 0.0392) (Tabelle 4-189, Tabelle 4-190, Abbildung 4-26).

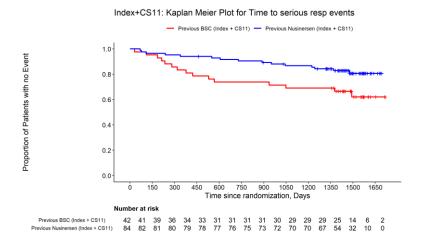


Abbildung 4-26: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"

In Tabelle 4-191 sind die Ereignisse gemäß PT gelistet.

Tabelle 4-191: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Späte Nusinersen-Gabe		Frühe Nusinersen-Gabe	
CHERISH (ITT)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)
Schwerwiegende res	spiratorische Ereigni	sse gemäß PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (43%)	40 (100%)	20 (24%)	31 (100%)
Bronchitis	2 (5%)	3 (8%)	3 (4%)	3 (10%)
Coronavirus- Infektion	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Enterovirus- infektion	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Gastroenteritis	2 (5%)	2 (5%)	2 (2%)	3 (10%)
Gastroenteritis durch Adenovirus	1 (2%)	1 (2%)	0	0
Virale Gastroenteritis	2 (5%)	2 (5%)	1 (1%)	1 (3%)
Grippe	2 (5%)	2 (5%)	2 (2%)	2 (6%)
Pneumonie	11 (26%)	14 (35%)	6 (7%)	8 (26%)
Pneumonie adenoviral	1 (2%)	1 (2%)	0	0

SHINE-	Späte Nusii	nersen-Gabe	Frühe Nusi	nersen-Gabe	
CHERISH (ITT)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT					
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	2 (5%)	2 (5%)	0	0	
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (2%)	1 (2%)	0	0	
Postoperative Wundinfektion	1 (2%)	1 (2%)	0	0	
Respiratory Syncytial Virus- Infektion	3 (7%)	3 (8%)	3 (4%)	3 (10%)	
Rhinovirus- infektion	2 (5%)	2 (5%)	0	0	
Subkutaner Abszess	1 (2%)	1 (2%)	0	0	
Infektion der oberen Atemwege	2 (5%)	2 (5%)	1 (1%)	1 (3%)	
Bakteraemie	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Infektion der unteren Atemwege	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Parainfluenzavirus- Infektion	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Pneumonie durch Mykoplasmen	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Virale Pneumonie	0	0	4 (5%)	4 (13%)	
Bronchitis durch Respiratory- Syncytial-Virus	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Atemwegsinfektion	0	0	1 (1%)	1 (3%)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14%)	10 (100%)	6 (7%)	6 (100%)	
Akute respiratorische Insuffizienz	3 (7%)	3 (30%)	0	0	
Hyperreagibilität des Bronchialsystems	1 (2%)	1 (10%)	0	0	
Atemstörung	3 (7%)	4 (40%)	3 (4%)	3 (50%)	
Respiratorische Insuffizienz	1 (2%)	1 (10%)	0	0	

SHINE-	Späte Nusinersen-Gabe		Frühe Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)	
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT					
Tachypnoe	1 (2%)	1 (10%)	0	0	
Akutes Atemnotsyndrom	0	0	1 (1%)	1 (17%)	
Atelektase	0	0	1 (1%)	1 (17%)	
Aspirations- pneumonie	0	0	1 (1%)	1 (17%)	

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

 $ITT = Intention-to-treat, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ PT = Preferred \ Term$

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.12.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-192: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe				
SHINE-CS12					
N^1	47				
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignissen					
n (%)	47 (100)				
MW (SD)	0,21 (0,931)				
SE	0,136				
Min; Max	0; 6				
Gesamtzahl an Ereignissen	10				
Patientenjahre	90,52				
Nicht adjustierte Rate	0,11				

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

Es lag eine geringe Gesamtereigniszahl von 10 unter früher Nusinersen-Therapie vor (Tabelle 4-192). Dies unterstützt die Daten der zuvor vergleichenden Studie CHERISH.

In Tabelle 4-193 sind die Ereignisse gemäß PT gelistet.

KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, SD = Standardabweichung,

SE = Standardfehler

Tabelle 4-193: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Frühe Nusi	nersen-Gabe
SHINE-CS12	Patienten (%)	Ereignisse (%)
Schwerwiegende respiratorische Ereig	gnisse gemäß PT	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (17%)	15 (100%)
Virale Gastritis	1 (2%)	1 (7%)
Gastroenteritis	1 (2%)	1 (7%)
Infektion der unteren Atemwege	1 (2%)	1 (7%)
Pneumonie	2 (4%)	4 (27%)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	2 (4%)	2 (13%)
Virale Pneumonie	2 (4%)	2 (13%)
Postoperative Wundinfektion	1 (2%)	1 (7%)
Pyelonephritis	1 (2%)	1 (7%)
Pyurie	1 (2%)	1 (7%)
Respiratory Syncytial Virus- Bronchiolitis	1 (2%)	1 (7%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6%)	5 (100%)
Akute respiratorische Insuffizienz	2 (4%)	2 (40%)
Atemstörung	2 (4%)	2 (40%)
Respiratorische Insuffizienz	1 (2%)	1 (20%)

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term

4.3.2.3.3.12.5 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-194: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio [95 %-KI]
N^1	7 14		p-Wert
Häufigkeit schwerwiegender res	spiratorischer Ereigni	sse	
n (%)	7 (100)	14 (100)	
MW (SD)	3,86 (4,914)	2,79 (4,823)	
SE	1,857	1,289	
Min; Max	0; 14	0; 18	0,21
Gesamtzahl an Ereignissen	27	39	[0,049; 0,888]
Patientenjahre	23,09	52,70	0,0339
Nicht adjustierte Rate	1,17	0,74	
Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	1,50 [0,562; 4,016]	0,32 [0,127; 0,789]	

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

Die Auswertung erfolgte anhand einer negativen Binomial-Regression adjustiert für Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening.

BSC = Best-Supportive-Care, KI = Konfidenzintervall, Max = Maximum, Min = Minimum,

MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis,

SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler

Tabelle 4-195: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Rate Ratio	
N	7	14	[95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zu schwerwiegenden	respiratorischen Ereig	nissen		
n (%)	5 (71)	8 (57)		
10. Perzentil (Wochen)	10,3	3,3		
25. Perzentil (Wochen)	19,1	9,9	0,99	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	64,7 [10,3; NA]	101,6 [5,7; NA]	[0,770; 1,283] 0,9625	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse traten bei EMBRACE-Patienten unter früher Nusinersen-Therapie signifikant wenig häufig auf (p = 0,0339, Tabelle 4-194). Betrachtet man das zeitliche Auftreten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-195 und Abbildung 4-27).

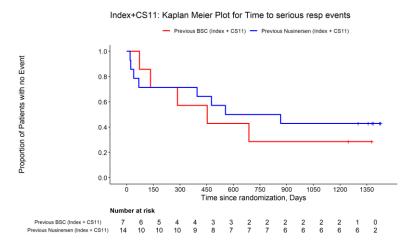


Abbildung 4-27: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen"

In Tabelle 4-196 sind die Ereignisse gemäß PT gelistet.

Tabelle 4-196: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT" – weitere Untersuchungen

CHINE CC222CM202	Späte Nusii	nersen-Gabe	Frühe Nusi	nersen-Gabe
SHINE-CS232SM202	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)
Schwerwiegende respirat	orische Ereignisse g	gemäß PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (57%)	28 (100%)	8 (57%)	33 (100%)
Bronchiolitis	1 (14%)	1 (4%)	0	0
Bronchitis durch Moraxella	1 (14%)	2 (7%)	0	0
Enterovirusinfektion	1 (14%)	2 (7%)	1 (7%)	1 (3%)
Gastroenteritis	1 (14%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (3%)
Parainfluenzavirus- Infektion	1 (14%)	1 (4%)	2 (14%)	2 (6%)
Pneumonie	3 (43%)	7 (25%)	7 (50%)	14 (42%)
Pneumonie durch Hämophilus	2 (29%)	2 (7%)	0	0
Pneumonia moraxella	1 (14%)	1 (4%)	0	0
Pneumonie durch Pneumokokken	1 (14%)	1 (4%)	0	0
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (14%)	1 (4%)	0	0
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	1 (14%)	1 (4%)	2 (14%)	3 (9%)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (14%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (3%)
Atemwegsinfektion	1 (14%)	2 (7%)	1 (7%)	1 (3%)
Rhinovirusinfektion	2 (29%)	3 (11%)	2 (14%)	2 (6%)
Staphylokokkeninfektion	1 (14%)	1 (4%)	0	0
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (14%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (3%)
Gastroenteritis durch Norovirus	0	0	1 (7%)	1 (3%)
Virale Gastroenteritis	0	0	2 (14%)	2 (6%)
Abszess an der Inzisionsstelle	0	0	1 (7%)	1 (3%)
Infektion der unteren Atemwege	0	0	2 (14%)	2 (6%)
Abszess am Ort eines Medizinprodukts	0	0	1 (7%)	1 (3%)

Nusinersen (Spinraza®)

CHINE CC222CM202	Späte Nusii	nersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe			
SHINE-CS232SM202	Patienten (%)	Ereignisse (%)	Patienten (%)	Ereignisse (%)		
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse gemäß PT						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (57%)	11 (100%)	4 (29%)	20 (100%)		
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (14%)	5 (45%)	1 (7%)	5 (25%)		
Retention von Bronchialsekret	1 (14%)	1 (9%)	1 (7%)	1 (5%)		
Hypoventilation	1 (14%)	1 (9%)	0	0		
Aspirationspneumonie	1 (14%)	1 (9%)	3 (21%)	3 (15%)		
Atemstörung	3 (43%)	3 (27%)	2 (14%)	7 (35%)		
Husten	0	0	1 (7%)	1 (5%)		
Hypoxie	0	0	1 (7%)	1 (5%)		
Respiratorische Insuffizienz	0	0	2 (14%)	2 (10%)		

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

 $ITT = Intention-to-treat, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \\ Ereignis, \ PT = Preferred \ Term$

4.3.2.3.3.13 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 4-197: Operationalisierung des Endpunktes "UEs" – weitere Untersuchungen

Studie Operationalisierung SHINE 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. 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. Erhebungszeitraum: Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs erfolgte während des gesamten Studienzeitraums. Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet: **UEs** (total): Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE Zeit bis zum UE Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils für: Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten UEs gemäß Schweregrad Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) jeweils für: Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in

Studie Operationalisierung

einem Studienarm auftraten

 Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten

Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend der methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE

Einarmige Studien: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Die Grenze von 10 % der Patienten in einem Studienarm liegt 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. Die aufgetretenen SOC und PTs mit der Grenze von 10 Patienten und 1 % der Patienten sind in Anhang 4-G zu finden.

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.

Für alle Sicherheitsendpunkte auf PT/SOC-Ebene gilt, dass nur diejenigen dargestellt werden, die einen signifikanten Unterschied in den zuvor randomisierten Studien ENDEAR, CHERISH und EMBRACE zeigten. Für einarmige Studie werden alle aufgetretenen Ereignisse in diesem Abschnitt berichtet. Alle nicht dargestellten SOC und PT werden in Anhang 4-G aufgeführt.

Stand: 01.12.2020

4.3.2.3.3.13.1 Infantile SMA: ENDEAR

4.3.2.3.3.13.1.1 ENDEAR: UEs total

Tabelle 4-198: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR OR ARR		ARR
Anzahl der Pa	atienten mit minde	estens 1 UE			
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,01	1,96	0,00
Ja (%) Nein (%)	100	100	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		[0,000; 0,000] NA

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-199: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen

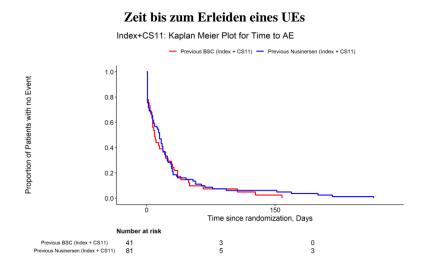
	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41 81		p-Wert	
Zeit bis zum UE				
n (%)	41 (100)	81 (100)		
10. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1		
25. Perzentil (Wochen)	0,4	0,3	0,99	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	1,3 [0,9; 3,1]	2,1 [1,1; 2,7]	[0,914; 1,065] 0,7278	
75. Perzentil (Wochen)	4,3	4,1		
90. Perzentil (Wochen)	7,1	9,1		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trials, UE = unerwünschtes Ereignis

Alle Patienten erlitten ein UE. Es lag kein Behandlungsunterschied vor (Tabelle 4-198, Tabelle 4-199 und Abbildung 4-28).



Nusinersen (Spinraza®)

Abbildung 4-28: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"

Im Folgenden werden nur UEs gemäß Systemorganklasse und Preferred Term aufgeführt, die auch eine statistische Signifikanz aufwiesen. Alle weiteren Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.13.1.2 ENDEAR: UEs gemäß SOC

Tabelle 4-200: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusiners	en-Gabe vs. späte	Nusinersen-Gabe
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N¹	41	81	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Skelettmuskul	atur-, Bindegewebs	und Knochenerk	krankungen		
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,59	2,40	0,21
Ja (%) Nein (%)	37 63	58 42	[1,018; 2,471] 0,0415	[1,105; 5,194] 0,0268	[0,032; 0,397] 0,0213
Erkrankungen	des Nervensystems				
n (%)	41 (100)	81 (100)	2,28	2,92	0,19
Ja (%) Nein (%)	15 85	33 67	[1,023; 5,074] 0,0439	[1,093; 7,783] 0,0326	[0,038; 0,336] 0,0140

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-201: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-ENDEAR	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio
N^1	41	81	[95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zu UEs, die be	n auftraten nach SOC		
Erkrankungen der Aten	nwege, des Brustraums und	Mediastinums	
n (%)	39 (95)	73 (90)	0,92
Median (Wochen) 95 %-KI	5,1 [2,1; 7,9]	9,1 [5,7; 15,6]	[0,848; 0,997] 0,0431
Erkrankungen der Haut	und des Unterhautzellgewe	bes	
n (%)	22 (54)	33 (41)	0,89
Median (Wochen) 95 %-KI	54,6 [24,0; 115,6]	226,1 [64,1; NA]	[0,795; 0,990] 0,0328

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trials, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei mindestens 10 % der Patienten traten signifikant mehr Ereignisse hinsichtlich der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes oder der Knochen unter früher Nusinersen-Therapie auf (Tabelle 4-200). Auch Erkrankungen des Nervensystem zeigten eine signifikant höhere Rate. Dies lag darin begründet, dass signifikant mehr Patienten an Skoliosen und Pneumonien unter früher Nusinersen-Therapie litten (Tabelle 4-213). Früher mit Nusinersen behandelte Patienten können sich besser bewegen, die Muskulatur hat sich jedoch nicht gleich stark entwickelt, wodurch Skoliosen entstehen können. Die gesteigerte Rate an Pneumonie und Skoliosen zeigt sich in den zeitadjustierten Analysen (TTE).

Zudem war bei einer frühen Nusinersen-Gabe die Zeit bis zum Erleiden eines UEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (p = 0.0431), sowie der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (p = 0.0328) signifikant verlängert.

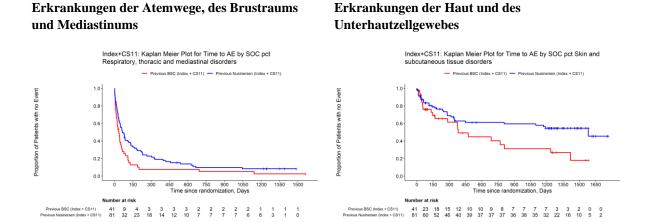


Abbildung 4-29: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"

4.3.2.3.3.13.1.3 ENDEAR: UEs gemäß PT

Tabelle 4-202: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N ¹	41	81	RR	OR	ARR
Anzahl der Pa nach PT	Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT				
Ohreninfektion	1				
n (%)	41 (100)	81 (100)	2,78	3,45	0,17
Ja (%) Nein (%)	10 90	27 73	[1,027; 7,544] 0,0441	[1,101; 10,805] 0,0336	[0,041; 0,307] 0,0102
Hypokaliämie					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,20	0,18	-0,10
Ja (%) Nein (%)	12 88	2 98	[0,041; 0,999] 0,0499	[0,034; 0,984] 0,0479	[-0,203; 0,008] 0,0713
Nasopharyngit	is				
n (%)	41 (100)	81 (100)	2,09	2,84	0,21
Ja (%) Nein (%)	20 80	41 59	[1,063; 4,100] 0,0325	[1,164; 6,909] 0,0218	[0,051; 0,374] 0,0101
Pneumonie	•				
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,67	2,44	0,21
Ja (%) Nein (%)	32 68	53 47	[1,022; 2,743] 0,0407	[1,107; 5,367] 0,0270	[0,035; 0,393] 0,0193
Rhinitis					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,29	0,25	-0,12
Ja (%) Nein (%)	17 83	5 95	[0,090; 0,932] 0,0376	[0,069; 0,919] 0,0369	[-0,246; 0,003] 0,0560

	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinerse	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gal	
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N¹	41	81	RR OR ARR		ARR
Skoliose	•				
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,92	2,74	0,23
Ja (%) Nein (%)	24 76	47 53	[1,070; 3,458] 0,0289	[1,188; 6,319] 0,0181	[0,055; 0,396] 0,0096

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trials, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-203: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Zeit bis zu UEs, die bei 1	mindestens 10 % der Pa	ntienten in einem Studie	narm auftraten nach PT
Akute respiratorische Inst	uffizienz		
n (%)	15 (37)	19 (23)	0,85
Median (Wochen) 95 %-KI	195,7 [33,6; NA]	NA [NA; NA]	[0,745; 0,980] 0,0242
Gastrointestinalblutung			
n (%)	5 (12)	4 (5)	0,76
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,582; 0,986] 0,0389
Hypokaliämie			
n (%)	5 (12)	2 (2)	0,67
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,478; 0,929] 0,0167
Respiratorische Insuffizie	enz		•
n (%)	19 (46)	25 (31)	0,88
Median (Wochen) 95 %-KI	159,1 [15,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,781; 0,994] 0,0400

	Behandlı	ıngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-ENDEAR	DEAR Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Rhinitis				
n (%)	7 (17)	4 (5)	0,72	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,566; 0,927] 0,0104	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten Patienten häufiger unter typischen Kinderkrankheiten wie Ohreninfektion (p = 0.0441) und Nasopharyngitis (p = 0.0325) als bei einer späten Nusinersen-Gabe, außerdem litten bei einer frühen Nusinersen-Gabe Patienten häufiger an Pneumonie (p = 0.0407) und Skoliose (p = 0.0289) als bei einer späten Nusinersen-Gabe. Früher mit Nusinersen behandelte Patienten können sich besser bewegen, die Muskulatur hat sich jedoch nicht gleich stark entwickelt, wodurch Skoliosen entstehen können. Die gesteigerte Rate an Pneumonie zeigt sich nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G).

Zudem litten signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe an Hypokaliämie (p=0,0499) und Rhinitis (p=0,0376). Außerdem bestand eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz bzw. akuten respiratorischen Insuffizienz (0,0400) bzw. p=0,0242, Gastrointestinalblutung (p=0,0389), Hypokaliämie (p=0,0167) und Rhinitis (p=0,0104).

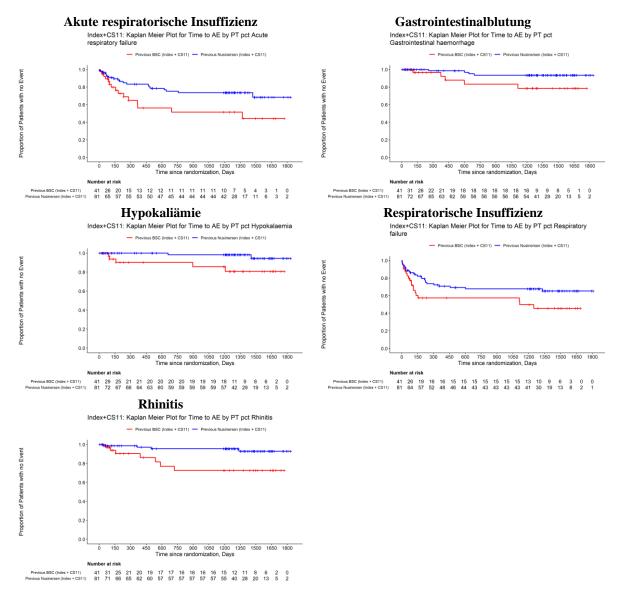


Abbildung 4-30: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

4.3.2.3.3.13.1.4 ENDEAR: UEs gemäß Schweregrad (total)

Tabelle 4-204: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusiners	en-Gabe vs. späte N	Nusinersen-Gabe			
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert					
N¹	41	81	RR	OR	ARR			
Anzahl der Pa	Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad							
Mild								
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,10	3,61	0,08			
Ja (%) Nein (%)	88 12	96 4	[0,971; 1,239] 0,1374	[0,818; 15,940] 0,0901	[-0,023; 0,193] 0,1243			
Moderat		I	1	1				
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,12	2,00	0,10			
Ja (%) Nein (%)	78 22	88 12	[0,936; 1,347] 0,2107	[0,740; 5,388] 0,1720	[-0,049; 0,242] 0,1958			
Moderat oder	schwer							
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,00	0,99	0,00			
Ja (%) Nein (%)	98 2	98 2	[0,942; 1,061] 0,9919	[0,087; 11,221] 0,9919	[-0,058; 0,058] 0,9919			
Schwer	-							
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,89	0,49	-0,10			
Ja (%) Nein (%)	88 12	78 22	[0,753; 1,043] 0,1448	[0,166; 1,420] 0,1873	[-0,235; 0,035] 0,1455			

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ RCT = Randomized \ Controlled \ Trials, \ RR = Relatives \ Risiko, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Tabelle 4-205: SHINE-ENDEAR — Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad" — weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum milden UE				
n (%)	36 (88)	78 (96)		
10. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1		
25. Perzentil (Wochen)	0,6	0,7	0,97	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	2,0 [1,0; 4,3]	2,7 [2,1; 3,4]	[0,894; 1,052] 0,4563	
75. Perzentil (Wochen)	5,1	5,6		
90. Perzentil (Wochen)	16,4	28,6		
Zeit bis zum moderaten U	E			
n (%)	32 (78)	71 (88)		
10. Perzentil (Wochen)	2,3	0,3		
25. Perzentil (Wochen)	5,3	3,1	1,01	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	9,0 [5,9; 15,7]	9,4 [5,7; 15,7]	[0,928; 1,104] 0,7840	
75. Perzentil (Wochen)	17,1	31,0		
90. Perzentil (Wochen)	159,1	47,3		
Zeit bis zum moderaten od	ler schweren UE			
n (%)	40 (98)	79 (98)		
10. Perzentil (Wochen)	0,9	0,3		
25. Perzentil (Wochen)	3,1	2,4	0,98	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	7,6 [4,6; 9,1]	5,7 [4,1; 9,1]	[0,903; 1,059] 0,5815	
75. Perzentil (Wochen)	15,1	16,7		
90. Perzentil (Wochen)	23,0	36,0		

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum schweren UE				
n (%)	36 (88)	63 (78)		
10. Perzentil (Wochen)	1,7	2,4		
25. Perzentil (Wochen)	4,6	6,9	0,92	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	11,7 [6,7; 15,9]	23,4 [11,4; 36,0]	[0,842; 0,995] 0,0383	
75. Perzentil (Wochen)	23,0	98,3		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \\ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = not \ available, \ RCT = Randomized \ Controlled \ Trials, \\ UE = unerwünschte \ Ereignis$

Bei der Anzahl an UEs gemäß Schweregrad nach SOC bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-204). Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es signifikant (p = 0,0383) länger bis zum Auftreten von schweren UEs (Tabelle 4-205).

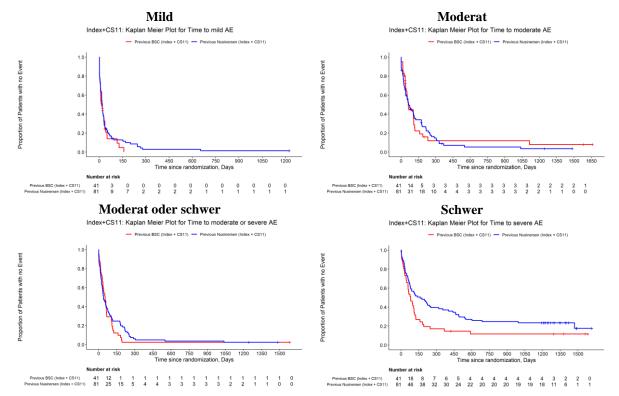


Abbildung 4-31: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad"

4.3.2.3.3.13.1.5 ENDEAR: UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigte sich in keiner SOC ein signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-206: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Behandlung	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]		
N^1	41 81		p-Wert		
Zeit bis zu milden UEs, d SOC	ie bei mindestens 10 % d	er Patienten in einem S	tudienarm auftraten nach		
Erkrankungen der Haut und	d des Unterhautzellgewebe	es			
n (%)	21 (51)	30 (37)	0,88		
Median (Wochen) [95 %-KI]	67,9 [24,0; 176,6]	NA [156,9; NA]	[0,787; 0,988] 0,0307		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trials, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es signifikant (p = 0.0307) länger bis zum Auftreten von milden UEs der SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Tabelle 4-206).

Tabelle 4-207: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen		Nusinersen-Gabe
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR OR ARR		ARR

Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

n (%)	41 (100)	81 (100)	1,43	3,18	0,24
Ja (%)	56	80	[1,069; 1,915]	[1,394; 7,250]	[0,067; 0,416]
Nein (%)	44	20	0,0161	0,0060	0,0068

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trials, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-208: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHANG ENDEAD	Behandlung	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert

Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	23 (56)	65 (80)	1,11			
Median (Wochen) [95 %-KI]	53,3 [28,3; 137,6]	25,4 [16,3; 35,9]	[1,004; 1,218] 0,0422			

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \\ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ RCT = Randomized \ Controlled \ Trials, \ SOC = System \ Organ \ Class, \\ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Die mit der Grunderkrankung einhergehenden und erwartbaren UEs in Bezug auf moderate Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigten bei einer frühen Nusinersen-Gabe ein signifikant erhöhtes bzw. früheres Aufkommen (Tabelle 4-207, Tabelle 4-208 und Abbildung 4-32).

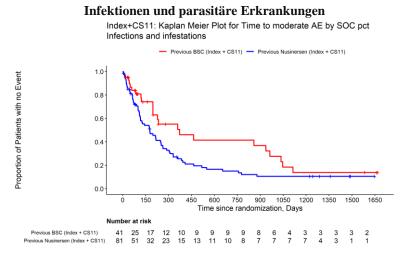


Abbildung 4-32: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"

Für moderate oder schwere UEs nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten lagen keine signifikanten Ergebnisse vor. Die Daten werden in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-209: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-G		Nusinersen-Gabe
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR OR ARR		ARR

Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

n (%)	41 (100)	81 (100)	0,78	0,43	-0,18
Ja (%)	78	60	[0,610; 0,985]	[0,182; 1,021]	[-0,341; -0,010]
Nein (%)	22	40	0,0370	0,0558	0,0376

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trials, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

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

Tabelle 4-210: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-ENDEAR	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE-ENDEAK	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]			
N^1	41 81		p-Wert			
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	32 (78) 49 (60)		0.88			

13,9 [8,6; 18,1] 36,0 [20,3; 121,1] 0,0070 [95 %-KI] ¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trials, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant (p = 0,0370) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe leiden an schweren UEs der SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Tabelle 4-209), zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0070) länger bis zum Auftreten von UEs der SOC -Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Tabelle 4-210 und Abbildung 4-33).

Median (Wochen)

0,88 [0,806; 0,967]

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

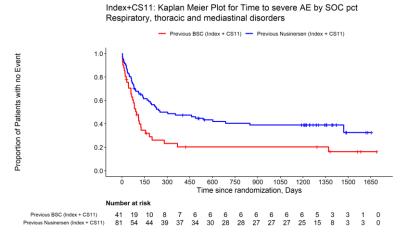


Abbildung 4-33: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC"

4.3.2.3.3.13.1.6 ENDEAR: UEs gemäß Schweregrad nach PT

Tabelle 4-211: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Atemstörung					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,29	0,25	-0,12
Ja (%) Nein (%)	17 83	5 95	[0,090; 0,932] 0,0376	[0,069; 0,919] 0,0369	[-0,246; 0,003] 0,0560
Rhinitis	Rhinitis				
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,22 [0,059; 0,795] 0,0212	0,19	-0,13 [-0,256; -0,011] 0,0321
Ja (%) Nein (%)	17 83	4 96		[0,046; 0,766] 0,0198	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trials, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-212: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

CHINE ENDEAD	Behandlu	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Zeit bis zu milden UEs, d	lie bei mindestens 10 %	der Patienten in einem S	Studienarm auftraten nach PT
Diarrhoe			
n (%)	12 (29)	14 (17)	0,82
Median (Wochen) [95 %-KI]	212,3 [74,0; NA]	NA [NA; NA]	[0,699; 0,960] 0,0135
Atemstörung	•		
n (%)	7 (17)	4 (5)	0,72
Median (Wochen) [95 %-KI]	NA [175,0; NA]	NA [NA; NA]	[0,561; 0,924] 0,0098
Rhinitis	•		
n (%)	7 (17)	3 (4)	0,68
Median (Wochen) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,521; 0,898] 0,0062

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = not \ available, \ RCT = Randomized \ Controlled \ Trials, \ PT = Preferred \ Term, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an milder Atemstörung (p=0,0376) und milder Rhinitis (p=0,0212) (Tabelle 4-211), zudem dauert es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten von milder Diarrhoe (p=0,0135), milder Atemstörung (p=0,0098), sowie milder Rhinitis (p=0,0062) (Tabelle 4-212 und Abbildung 4-34).

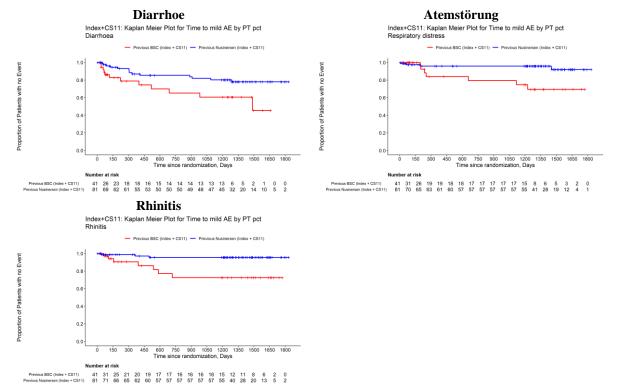


Abbildung 4-34: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

Tabelle 4-213: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N¹	41	81	RR	OR	ARR
Anzahl der Patic auftraten nach I		aten UEs, die b	oei mindestens 10 %	der Patienten in e	inem Studienarm
Dyspnoe					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,17	0,15	-0,12
Ja (%) Nein (%)	15 85	2 98	[0,036; 0,799] 0,0250	[0,028; 0,768] 0,0230	[-0,235; -0,008] 0,0354
Pneumonie					
n (%)	41 (100)	81 (100)	2,28	2,92	0,19
Ja (%) Nein (%)	15 85	33 67	[1,023; 5,074] 0,0439	[1,093; 7,783] 0,0326	[0,038; 0,336] 0,0140
Skoliose					
n (%)	41 (100)	81 (100)	7,59	9,09	0,16
Ja (%) Nein (%)	2 98	19 81	[1,039; 55,493] 0,0458	[1,156; 71,469] 0,0359	[0,064; 0,258] 0,0011

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trials, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-214: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-ENDEAR	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe Frühe Nusinersen- Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]
N	41 81		p-Wert
Zeit bis zu moderaten UI PT	Es, die bei mindestens 1	0 % der Patienten in e	inem Studienarm auftraten nach
Dyspnoe			
n (%)	6 (15)	2 (2)	0,64
Median (Wochen) [95 %-KI]	NA [195,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,465; 0,888] 0,0074

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trials, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Wie bereits zuvor erwähnt traten bei einer frühen Nusinersen-Gabe vermehrt moderate Pneumonie (p = 0.0439) und moderate Skoliose (p = 0.0458) auf. Früher mit Nusinersen behandelte Patienten können sich besser bewegen, die Muskulatur hat sich jedoch nicht gleich stark entwickelt, wodurch Skoliosen entstehen können. Die gesteigerte Rate an moderaten Pneumonie zeigt sich nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G).

Demgegenüber leiden signifikant (p = 0.0250) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe an moderaten Dyspnoe (Tabelle 4-213), zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0074) länger bis zum Auftreten von moderaten Dyspnoe (Tabelle 4-214 und Abbildung 4-35). Die Zeit bis zum Auftreten von moderaten Pneumonien und moderaten Skoliosen war nicht signifikant unterschiedlich.

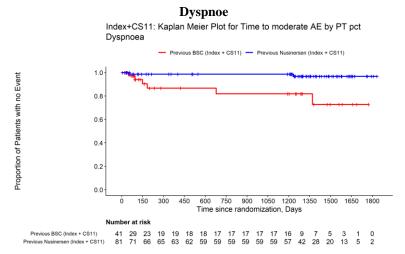


Abbildung 4-35: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

Tabelle 4-215: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	41	81	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Dyspnoe					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,29	0,25	-0,12
Ja (%) Nein (%)	17 83	5 95	[0,090; 0,932] 0,0376	[0,069; 0,919] 0,0369	[-0,246; 0,003] 0,0560
Atemwegsinfektio	on				
n (%)	41 (100)	81 (100)	7,59	9,09	0,16
Ja (%) Nein (%)	2 98	19 81	[1,039; 55,493] 0,0458	[1,156; 71,469] 0,0359	[0,064; 0,258] 0,0011

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-216: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	41	81	p-Wert
Zeit bis zu moderaten od Studienarm auftraten na		ei mindestens 10 % der I	Patienten in einem
Retention von Bronchialse	ekret		
n (%)	7 (17)	5 (6)	0,78
Median (Wochen) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,620; 0,984] 0,0362
Dyspnoe			
n (%)	7 (17)	4 (5)	0,73
Median (Wochen) [95 %-KI]	NA [195,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,568; 0,933] 0,0122
Respiratorische Insuffizier	ız		
n (%)	19 (46)	24 (30)	0,87
Median (Wochen) [95 %-KI]	159,1 [15,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,772; 0,985] 0,0272

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ der \ Patienten \ in \ der \ ITT-Population, \\ n = Anzahl \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = not \ available, \ PT = Preferred \ Term, \ RCT = Randomized \ Controlled \ Trial, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe traten vermehrt moderate oder schwere Atemwegsinfektionen (p = 0.0458) auf Die gesteigerte Rate an Pneumonie zeigt sich nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G).

Demgegenüber leiden signifikant (p = 0,0376) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe an moderater oder schwerer Dyspnoe (Tabelle 4-215), zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0122) länger bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Dyspnoe. Weiterhin dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Retention von Bronchialsekret (p = 0,0362),

sowie moderater oder schwerer respiratorischen Insuffizienz (p = 0.0272, Tabelle 4-216 und Abbildung 4-36).

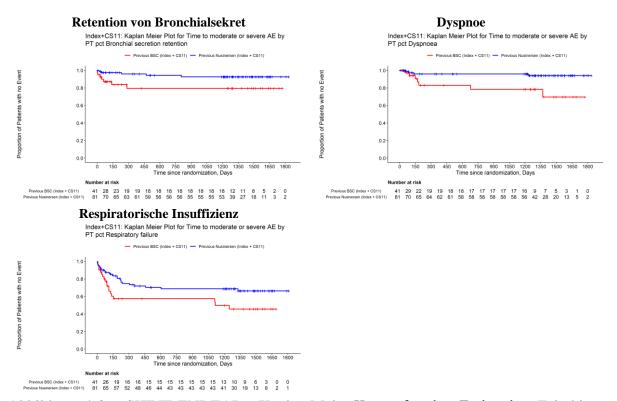


Abbildung 4-36: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

Tabelle 4-217: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe				
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	41	81	RR	OR	ARR	
	Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Retention von Br	onchialsekret					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,10	0,09	-0,11	
Ja (%) Nein (%)	12 88	1 99	[0,012; 0,838] 0,0337	[0,010; 0,798] 0,0306	[-0,213; -0,007] 0,0370	
Respiratorische In	nsuffizienz					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,57	0,45	-0,17	
Ja (%) Nein (%)	39 61	22 78	[0,326; 0,996] 0,0483	[0,197; 1,011] 0,0531	[-0,343; 0,007] 0,0593	
Virale Infektion of	der oberen Atemwe	ge				
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,20	0,18	-0,10	
Ja (%) Nein (%)	12 88	2 98	[0,041; 0,999] 0,0499	[0,034; 0,984] 0,0479	[-0,203; 0,008] 0,0713	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-218: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-ENDEAR	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N	41	81	p-Wert	
Zeit bis zu schweren UEs, die PT	e bei mindestens 5 %	der Patienten in eine	em Studienarm auftraten nach	
Akute respiratorische Insuffizi	enz			
n (%)	13 (32)	15 (19)	0,84	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [40,1; NA]	NA [NA; NA]	[0,721; 0,975] 0,0222	
Retention von Bronchialsekret		,		
n (%)	5 (12)	1 (1)	0,61	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,397; 0,940] 0,0249	
Respiratorische Insuffizienz				
n (%)	16 (39)	18 (22)	0,85	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [18,1; NA]	NA [NA; NA]	[0,741; 0,973] 0,0183	
Virale Infektion der oberen Ate	emwege			
n (%)	5 (12)	2 (2)	0,69	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,496; 0,959] 0,0270	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, RCT = Randomized Controlled Trial, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an einer schweren Retention von Bronchialsekret (p = 0.0337), schwerer respiratorischer Insuffizienz (p = 0.0482), sowie einer schweren viralen Infektion der oberen Atemwege

(p=0,0499,Tabelle~4-217~). Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es zudem signifikant länger bis zum Auftreten einer schweren Retention von Bronchialsekret (p=0,0249), schwerer respiratorischer Insuffizienz (p=0,0183), bzw. schweren viralen Infektion der oberen Atemwege (p=0,0270). Weiterhin dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p=0,0222) länger bis zum Auftreten einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz (Tabelle 4-218 und Abbildung 4-37).

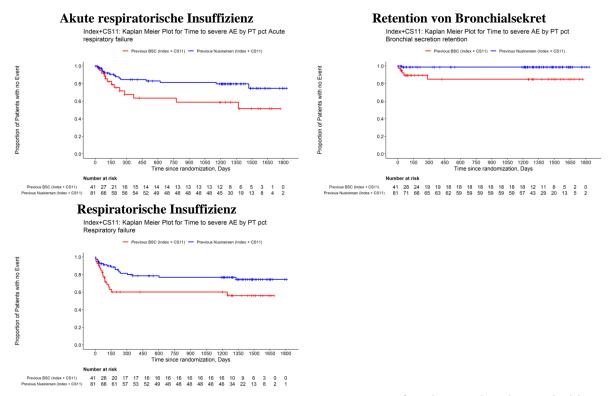


Abbildung 4-37: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

4.3.2.3.3.13.2 Infantile SMA: CS3A

4.3.2.3.3.13.2.1 CS3A: UEs total

Tabelle 4-219: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	100 0		
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit ITT-Population, UE = unerwünschtes Ereignis			

Bei allen Patienten trat mindestens 1 UE auf (Tabelle 4-219).

4.3.2.3.3.13.2.2 CS3A: UEs gemäß SOC

Tabelle 4-220: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 nach SOC) % der Patienten in einem Studienarm auftraten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Herzerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	40 60
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	45 55

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens nach SOC	10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	35 65		
Augenerkrankungen			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	25 75		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	95 5		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Vera	abreichungsort		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	90 10		
Erkrankungen des Immunsystems			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	35 65		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	95 5		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte	Komplikationen		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	65 35		
Untersuchungen			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	50 50		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
n (%)	20 (100)		

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mind nach SOC	lestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
Ja (%) Nein (%)	35 65
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knoch	nenerkrankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	80 20
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Ne	eubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Erkrankungen des Nervensystems	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	55 45
Psychiatrische Erkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	s und Mediastinums
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	90 10
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell	gewebes
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	75 25

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC		
Gefäßerkrankungen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	25 75	
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.		
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis		

Bei mindestens 10 % der Patienten traten am häufigsten die UEs (unabhängig vom Schweregrad) in den folgenden SOCs auf: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (95 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (80 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (90 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (75 %) (Tabelle 4-220). Insgesamt traten ähnliche UEs bei Patienten der SHINE-CS3A im Vergleich zu SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

4.3.2.3.3.13.2.3 CS3A: UEs gemäß PT

Tabelle 4-221: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE nach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat		
Bauch aufgetrieben		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Abdominalschmerz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat	
Akute respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Amblyopie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Anämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Angst	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Apnoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Areflexie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Arthralgie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Arthropodenbiss	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach P Studienarm auftrat	T, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Aspiration	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Astigmatismus	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Atelektase	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Bakterielle Tracheitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Knochendichte erniedrigt	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Bradykardie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Atemgeräusch anomal	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Retention von Bronchialsekret	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	h PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Bronchiolitis		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	25 75	
Ohrpfropf		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Rissige Lippen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Chronische respiratorische Insuffizienz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	25 75	
Komplikation in Verbindung mit dem Med	lizinprodukt	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Konjunktivitis		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Obstipation		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	45 55	
Coronavirus-Infektion		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Husten		
n (%)	20 (100)	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE n Studienarm auftrat	ach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Ja (%)	35	
Nein (%)	65	
Kryptorchismus		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Thoraxdeformität	03	
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	15	
Nein (%)	85	
Windeldermatitis		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	25	
Nein (%)	75	
Diarrhoe		
1 (%)	20 (100)	
Ja (%)	50	
Nein (%)	50	
Unbehagen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Arzneimittelüberempfindlichkeit		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Dysarthrie		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	ch PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Dyspnoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Ohreninfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Ekchymose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Ekzem	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Enterovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Erythem	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Überschiessendes Granulationsgewebe	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Kontraktur einer Extremität	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE na Studienarm auftrat	ach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Schlechtes Gedeihen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Flatulenz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Gastroösophageale Refluxerkrankung		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	30 70	
Hand-Fuß-Mund-Krankheit		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Kopfschmerzen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Herzfrequenz erhöht		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Hüftdeformierung		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Human-Rhinovirus-Test positiv	-	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	ch PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Hyponatriämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Hypophagie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Hyporeflexie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Hypoxie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Vermehrte Bronchialsekretion	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Grippe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Gelenkkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	55 45

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE nach I Studienarm auftrat	PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Gelenksluxation		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	30 70	
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Kyphoskoliose		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Kyphose		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	35 65	
Lymphadenopathie		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Metabolische Azidose		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Infektion mit Metapneumovirus		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Motorische Entwicklungsverzögerung		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	ch PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Muskelkontraktionen unwillkürlich		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	20 80	
Muskelkontraktur		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	20 80	
Muskelverspannung		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Nasenverstopfung		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	35 65	
Nasopharyngitis		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	40 60	
Neutrophilenzahl erhöht		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Ödem		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	ch PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Ödem peripher	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Orale Candidose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Otitis media	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	45 55
Akute Otitis media	<u> </u>
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Sauerstoffsättigung erniedrigt	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Schmerz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Schmerz in einer Extremität	<u> </u>
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Parainfluenzavirus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach Studienarm auftrat	PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Periphere Schwellung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Petechien	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Pharyngitis durch Streptokokken	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Plagiozephalie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	50 50
Aspirationspneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Pneumonie durch Bakterien	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Pneumonie durch Pseudomonas	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

GIVE GGA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach PT, d Studienarm auftrat	as bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Virale Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Pneumothorax	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Schmerzen während eines Eingriffes	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Lungenstauung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Lungenödem	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Fieber	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	85 15
Ausschlag	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70

SHINE-CS3A N ¹	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
	20
Patienten mit mindestens einem UE nach Studienarm auftrat	n PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Atemstörung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	50 50
Respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Atemwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Bakterielle Atemwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Virusinfektion der Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Rhinitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85

SHINE-CS3A N ¹	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
	20
Patienten mit mindestens einem UE nach Studienarm auftrat	PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Rhinorrhoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Rhinovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Hypersalivation	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Skoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	60 40
Jahreszeitbedingte Allergie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Krampfanfall	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Hautabschürfung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Hautreizung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach Studienarm auftrat	PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Hauteinriss	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Schlafapnoe-Syndrom	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Sprechstörung entwicklungsbedingt	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Tachykardie	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Zahnen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Sehnenkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Atrophie der Zungenmuskeln	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Torticollis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	ch PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem
Tracheitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	65 35
Harnwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Virusinfektion	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Virale Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Erbrechen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	45 55
Gewicht erhöht	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Giemen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

CHAIR CC2 A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem UE nach PT, das b Studienarm auftrat	ei mindestens 10 % der Patienten in einem
Leukozytenzahl erhöht	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert	
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit ITT-Population, PT = Preferred Term, UE = unerwüns	

Die drei häufigsten UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten unabhängig vom Schweregrad nach PT auftraten: 85 %: Fieber, 65 %: Infektion der oberen Atemwege und 60 %: Skoliose (Tabelle 4-221). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

4.3.2.3.3.13.2.4 CS3A: UEs gemäß Schweregrad (total)

Tabelle 4-222: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit mindest	ens 1 UE gemäß Schweregrad
Mild	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	100 0
Moderat	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	80 20
Moderat oder schwer	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	90 10
Schwer	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	65 35
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 P	atienten analysiert.
N = Anzahl der Patienten in der ITT Ereignis	G-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, UE = unerwünschtes

Bei allen Patienten trat mindestens ein mildes UE auf, bei 80 % ein moderates UE, bei 90 % ein moderates oder schweres UE und bei 65 % ein schweres UE (Tabelle 4-222).

4.3.2.3.3.13.2.5 CS3A: UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Tabelle 4-223: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mi auftraten nach SOC	indestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Herzerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankunge	en
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Augenerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	95 5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Vo	erabreichungsort
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	90 10

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Erkrankungen des Immunsystems		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	30 70	
Infektionen und parasitäre Erkrankunge	n	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	85 15	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingr	riffe bedingte Komplikationen	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	65 35	
Untersuchungen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	45 55	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	25 75	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	Knochenerkrankungen	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	75 25	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizie	erte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	45 55	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	e	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Erkrankungen der Atemwege, des Brustr	raums und Mediastinums
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	80 20
Erkrankungen der Haut und des Unterha	utzellgewebes
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	75 25
Gefäßerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patien	ten analysiert.
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patie	enten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten traten folgende milde UEs nach SOC auf: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (30 %), Herzerkrankungen (35 %), Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (35), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (35 %), Augenerkrankungen (15 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (95 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (90 %), Erkrankungen des Immunsystems (30 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (85 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (65 %), Untersuchungen (45 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (25 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebsund Knochenerkrankungen (75 %), Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (15 %), Erkrankungen des Nervensystems (45 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (10 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (80 %) und Gefäßerkrankungen (10 %) (Tabelle 4-223). Insgesamt traten ähnliche UEs bei Patienten der SHINE-CS3A im Vergleich zu SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

ITT-Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-224: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit moderaten U auftraten nach SOC	Es, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Kongenitale, familiäre und genetische Erk	crankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Augenerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerd	den am Verabreichungsort
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	40 60
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	70 30
Verletzung, Vergiftung und durch Eingrif	fe bedingte Komplikationen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Untersuchungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N_1	20
kelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno	ochenerkrankungen
(%)	20 (100)
a (%) (ein (%)	55 45
krankungen des Nervensystems	
(%)	20 (100)
a (%) (ein (%)	30 70
ychiatrische Erkrankungen	
(%)	20 (100)
(%) ein (%)	15 85
krankungen der Atemwege, des Brustrau	ms und Mediastinums
(%)	20 (100)
(%) ein (%)	75 25
rfäßerkrankungen	
(%)	20 (100)
(%) ein (%)	15 85
n der SHINE-Studie wurden 13 Patienter	

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten traten folgende moderate UEs nach SOC auf: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (15 %), Augenerkrankungen (moderat: 10 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (35 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (40 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (70 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (25 %), Untersuchungen (30 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (30 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55 %), Erkrankungen des Nervensystems (30 %), Psychiatrische Erkrankungen (15 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (75 %) und Gefäßerkrankungen (15 %) (Tabelle 4-224).

Tabelle 4-225: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Anzahl der Patienten mit moderaten einem Studienarm auftraten nach SO	oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in C	
Herzerkrankungen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Kongenitale, familiäre und genetische E	rkrankungen	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Augenerkrankungen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	40 60	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwe	rden am Verabreichungsort	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	45 55	
Infektionen und parasitäre Erkrankunger	n	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	85 15	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingr	iffe bedingte Komplikationen	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	30 70	

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Untersuchungen	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Stoffwechsel- und Ernährungsstörunge	en .
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	l Knochenerkrankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	55 45
Erkrankungen des Nervensystems	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Psychiatrische Erkrankungen	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Erkrankungen der Atemwege, des Brus	straums und Mediastinums
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	85 15
Gefäßerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patie	enten analysiert. $N = Anzahl$ der Patienten in der
ITT-Population, SOC = System Organ	

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten traten folgende moderate oder schwere UEs nach SOC auf: Herzerkrankungen (15 %), Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (15 %), Augenerkrankungen (10 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (40 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (45 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (85 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte

Komplikationen (30 %), Untersuchungen (30 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (30 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55 %), Erkrankungen des Nervensystems (35 %), Psychiatrische Erkrankungen (20 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (85 %) und Gefäßerkrankungen (15 %) (Tabelle 4-225). Insgesamt traten ähnliche UEs bei Patienten der SHINE-CS3A im Vergleich zu SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

Tabelle 4-226: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, auftraten nach SOC	die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Herzerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerder	n am Verabreichungsort
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	55 45
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	bedingte Komplikationen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knoche	nerkrankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Erkrankungen des Nervensystems	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Psychiatrische Erkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u	and Mediastinums
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	55 45
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten ana	llysiert.

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten traten folgende schwere UEs nach SOC auf: Herzerkrankungen (15 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (10 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (25 %), Erkrankungen des Nervensystems (25 %), Psychiatrische Erkrankungen (5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (55%) (Tabelle 4-226). Insgesamt traten ähnliche UEs bei Patienten der SHINE-CS3A im Vergleich zu SHINE-ENDEAR-Patienten auf.

4.3.2.3.3.13.2.6 CS3A: UEs gemäß Schweregrad nach PT

Tabelle 4-227: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem milden U Studienarm auftrat	TE nach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Bauch aufgetrieben		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Abdominalschmerz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Anämie		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Arthralgie	·	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Arthropodenbiss	·	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	20 80	
Atelektase	·	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Knochendichte erniedrigt		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	

	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Bradykardie	·	
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Atemgeräusch anomal		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10 90	
Nein (%) Bronchiolitis	90	
	20 (100)	
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Ohrpfropf		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	15	
Nein (%)	85	
Rissige Lippen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Chronische respiratorische Insuffizienz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Komplikation in Verbindung mit dem Medizin		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Konjunktivitis		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	10	
Nein (%)	90	
Obstipation		
n (%)	20 (100)	
Ja (%)	40	
Nein (%)	60	

GIVE GGA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Husten	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	35
Nein (%)	65
Kryptorchismus	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Thoraxdeformität	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Windeldermatitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	25
Nein (%)	75
Diarrhoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	50 50
Unbehagen	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Arzneimittelüberempfindlichkeit	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Dyspnoe	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Ohreninfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

GYTTYT GGG.	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Ekchymose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Ekzem	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Erythem	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Überschiessendes Granulationsgewebe	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Kontraktur einer Extremität	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Flatulenz	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Gastroösophageale Refluxerkrankung	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Kopfschmerzen	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Herzfrequenz erhöht	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85

GWW GGA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Hüftdeformierung	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Hyporeflexie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Hypoxie	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Grippe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Gelenkkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	55
Nein (%)	45
Gelenksluxation	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Kyphose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Lymphadenopathie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Muskelkontraktionen unwillkürlich	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Muskelkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Muskelverspannung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Nasenverstopfung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
Nasopharyngitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Ödem	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Ödem peripher	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Orale Candidose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

GYTYT GGAA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Otitis media	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	35
Nein (%)	65
Sauerstoffsättigung erniedrigt	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15 85
Nein (%) Schmerz in einer Extremität	83
	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Parainfluenzavirus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Periphere Schwellung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Petechien	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Plagiozephalie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Aspirationspneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

GWWY GGAA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Pneumonie durch Pseudomonas	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Schmerzen während eines Eingriffes	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Lungenödem	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Fieber	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	85 15
Ausschlag	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Atemstörung	T
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

GIVE GGG	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Atemwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Bakterielle Atemwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
	90
Virusinfektion der Atemwege	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Rhinitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Rhinorrhoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Rhinovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Skoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	50 50
Jahreszeitbedingte Allergie	30
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Hautabschürfung	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Hautreizung	•
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Hauteinriss	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Tachykardie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Zahnen	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Sehnenkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Torticollis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Tracheitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%) Infektion der oberen Atemwege	90
n (%)	20 (100)
Ja (%)	60
Nein (%)	40
Harnwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe
SHINE-CS3A	
N^1	20
Virusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Vein (%)	85
Virale Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Jein (%)	85
Erbrechen	
(%)	20 (100)
a (%)	40
Jein (%)	60
Gewicht erhöht	
1 (%)	20 (100)
(a (%)	10
Iein (%)	90
In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysi	ert.

Die drei häufigsten milden UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten auftraten, waren: 85 % Fieber, 60 % Infektionen der oberen Atemwege und 55 % Gelenkkontraktur (Tabelle 4-227). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

Tabelle 4-228: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat		
Akute respiratorische Insuffizienz		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	30 70	

	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Angst	·
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Areflexie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10 90
Nein (%) Atelektase	90
	20 /100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Retention von Bronchialsekret	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Bronchiolitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Chronische respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Husten	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Diarrhoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Dysarthrie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Human-Rhinovirus-Test positiv	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Hyponatriämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Gelenkkontraktur	90
	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Kyphoskoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Kyphose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Muskelkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Nasopharyngitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Otitis media	13
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Schmerz	•
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Parainfluenzavirus-Infektion	,
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	35
Nein (%)	65
Aspirationspneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Pneumonie durch Bakterien	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Virale Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Fieber	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Atemstörung	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Atemwegsinfektion	0.0
	20 (100)
n (%)	
Ja (%) Nein (%)	25 75

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Rhinovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Hypersalivation	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Skoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%) Sehnenkontraktur	70
	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Torticollis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	45
Nein (%)	55
Harnwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Virusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Virale Infektion der oberen Atemwege	
	20 (100)
n (%)	
Ja (%) Nein (%)	10 90

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	20	
Erbrechen		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
Leukozytenzahl erhöht		
n (%)	20 (100)	
Ja (%) Nein (%)	10 90	
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.		
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit I ITT-Population, PT = Preferred Term, UE = unerwünse	•	

Die drei häufigsten moderaten UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten auftraten, waren: 45 % Infektion der oberen Atemwege, 35 % Pneumonie und zu je 30 % Fieber, Skoliose, Rhinovirusinfektion, Atemstörung, Akute respiratorische Insuffizienz (Tabelle 4-228). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

Tabelle 4-229: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem mod Patienten in einem Studienarm auft	deraten oder schweren UE nach PT, das bei mindestens 10 % der rat
Akute respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	35 65
Angst	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Apnoe	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Areflexie	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Aspiration	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Atelektase	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Bakterielle Tracheitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Bradykardie	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

GIVE GGAL	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Retention von Bronchialsekret	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Bronchiolitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Chronische respiratorische Insuffizienz	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Coronavirus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Husten	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Diarrhoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Dysarthrie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Human-Rhinovirus-Test positiv	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Hyponatriämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Нурохіе	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Gelenkkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
	83
Gelenksluxation	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Kyphoskoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Kyphose	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Infektion mit Metapneumovirus	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Motorische Entwicklungsverzögerung	30
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Muskelkontraktur	'
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Nasopharyngitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	25
Nein (%)	75

G	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Otitis media	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Schmerz	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
Parainfluenzavirus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	45 55
Aspirationspneumonie	33
	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Pneumonie durch Bakterien	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Virale Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Pneumothorax	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Fieber	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70
(1-)	, ,

CHINE CCA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Atemstörung	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	45
Nein (%)	55
Respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	25 75
Nein (%)	13
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	20 (100)
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Atemwegsinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Rhinovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	35
Nein (%)	65
Hypersalivation	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Skoliose	90
n (%)	20 (100)
Ja (%)	30
Nein (%)	70
Krampfanfall	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Sprechstörung entwicklungsbedingt	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Sehnenkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Torticollis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	45 55
Harnwegsinfektion	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Virusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Virale Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Erbrechen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85

ITT-Population, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

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

Frühe Nusinersen-Gabe 20
20
20 (100)
10
90

Die drei häufigsten moderaten oder schweren UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS3A Patienten auftraten, waren zu je 45 % Pneumonie, Atemstörung und Infektion der oberen Atemwege (Tabelle 4-229). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

Tabelle 4-230: SHINE-CS3A – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Patienten mit mindestens einem schwe Studienarm auftrat	eren UE nach PT, das bei mindestens 5% der Patienten in einem
Akute respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Adenovirus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Angst	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Aphonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Apnoe	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Asphyxie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Aspiration	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95

CHINE CC21	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Atelektase	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Bakterielle Tracheitis	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Bradykardie	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Retention von Bronchialsekret	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Bronchiolitis	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Herzstillstand	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Herz- und Atemstillstand	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Chronische respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Coronavirus-Infektion	I
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90

CHINE CC2A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Zyanose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Enterovirusinfektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Hyponatriämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Hypoventilation	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Hypoxie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Gelenkkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Gelenksluxation	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95

CHINE CC2.	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Kyphose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Virusinfektion der unteren Luftwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Malnutrition	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Infektion mit Metapneumovirus	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Motorische Entwicklungsverzögerung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Muskelkontraktur	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Schmerz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pleuraerguss	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pneumomediastinum	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe
Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	25 75
Pneumonie adenoviral	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Aspirationspneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pneumonie moraxella	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Vir	rus
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Virale Pneumonie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pneumopericardium	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Pneumothorax	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Atemstörung	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85

CHINE GGA	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N ¹	20
Respiratorische Insuffizienz	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	20 80
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	•
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Virusinfektion der Atemwege	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Rhinovirusinfektion	·
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Skoliose	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Krampfanfall	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	10 90
Sprechstörung entwicklungsbedingt	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
Staphylokokken-Bakteriämie	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Erbrechen	
n (%)	20 (100)
Ja (%) Nein (%)	5 95
In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten a	

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Die drei häufigsten schweren UEs die bei mindestens 5 % der SHINE-CS3A Patienten auftraten, waren: 25 % Pneumonie, 20 % Respiratorische Insuffizienz und 15 % Atemstörung (Tabelle 4-230). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

4.3.2.3.3.13.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

4.3.2.3.3.13.3.1 CHERISH (ITT): UEs total

Tabelle 4-231: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		usinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR OR ARR		
Anzahl der	Patienten mit mi	ndestens 1 UE			
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,98	0,39	-0,02
Ja (%) Nein (%)	100 0	98 2	[0,935; 1,032] 0,4695	[0,018; 8,270] 0,5444	[-0,056; 0,009] 0,1523

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-232: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe Frühe Nusinersen- Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum UE				
n (%)	42 (100)	82 (98)		
10. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1		
25. Perzentil (Wochen)	1,9	0,3	1,04	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	4,1 [2,0; 11,6]	0,9 [0,4; 4,0]	[0,961; 1,112] 0,3430	
75. Perzentil (Wochen)	15,6	8,1		
90. Perzentil (Wochen)	31,9	39,1		

CHINE CHEDICH (ITT)	Behandlun	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UE = unerwünschtes Ereignis

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-231, Tabelle 4-232 und Abbildung 4-38)

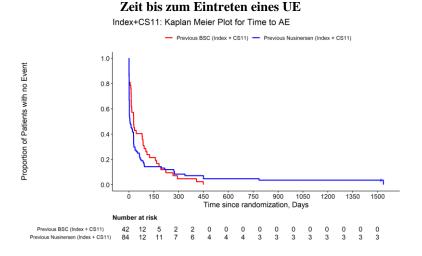


Abbildung 4-38: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"

4.3.2.3.3.13.3.2 CHERISH (ITT): UEs gemäß SOC

Tabelle 4-233: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	Behandlungsgruppen Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-		usinersen-Gabe	
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß		
N^1	42	84	RR OR ARR		ARR

Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

n (%)	42 (100)	84 (100)	0,87	0,13	-0,13
Ja (%)	98	85	[0,781; 0,960]	[0,017; 1,056]	[-0,221; -0,041]
Nein (%)	2	15	0,0061	0,0563	0,0044

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant (p = 0,0061) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an UEs der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-233).

Ergebnisse zu der Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die vollständigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.13.3.3 CHERISH (ITT): UEs gemäß PT

Tabelle 4-234: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

CHINE	SHINE- Behandlung		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	42	84	RR	OR	ARR	
Anzahl der Pat nach PT	Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Pneumonie						
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,43	0,37	-0,17	
Ja (%) Nein (%)	31 69	14 86	[0,231; 0,922] 0,0285	[0,152; 0,910] 0,0302	[-0,036; -0,227] 0,1558	
Infektion der ob	Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,57	0,31	-0,29	
Ja (%) Nein (%)	67 33	38 62	[0,404; 0,808] 0,0015	[0,141; 0,670] 0,0030	[-0,462; -0,109] 0,0015	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-235: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

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

SHINE-CHERISH	Behandlun	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
(ITT)	Späte Frühe Nusinersen-Gabe Nusinersen-Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42 84		p-Wert	
Zeit bis zu UEs, die bei m	indestens 10 % der Patie	enten in einem Studiena	rm auftraten nach PT	
Pneumonie				
n (%)	13 (31)	12 (14)	0,76	
Median (Wochen) 95 %-KI	81,0 [75,6; 133,7]	147,3 [123,9; 198,6]	[0,633; 0,902] 0,0019	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an Pneumonie (p = 0.0285) und Infektion der oberen Atemwege (p = 0.0015), Tabelle 4-234). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0019) länger bis zum Auftreten einer Pneumonie (Tabelle 4-235 und Abbildung 4-39). Wiesen SHINE-ENDEAR-Patienten noch vermehrt moderate Pneumonien bei einer frühen Nusinersen-Gabe auf, so waren es bei SHINE-CHERISH-Patienten, welche früh mit Nusinersen behandelt werden, weniger Pneumonien (Abschnitt 4.3.2.3.3.13.1). Die gesteigerte Rate an Pneumonie zeigt sich nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G).

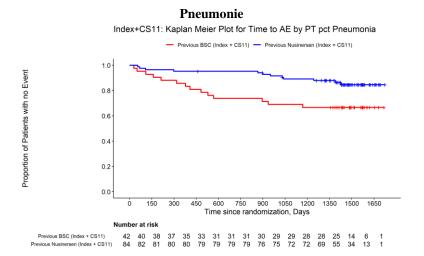


Abbildung 4-39: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

4.3.2.3.3.13.3.4 CHERISH (ITT): UEs gemäß Schweregrad (total)

Tabelle 4-236: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusiners	sen-Gabe vs. späte N	usinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Anzahl der P	atienten mit min	destens 1 UE ge	mäß Schweregrad		
Mild					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,98	0,39	-0,02
Ja (%) Nein (%)	100	98 2	[0,935; 1,032] 0,4695	[0,018; 8,270] 0,5444	[-0,056; 0,009] 0,1523
Moderat	Ŭ .	2	<u> </u>	·	
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,86	0,43	-0,12
Ja (%) Nein (%)	88 12	76 24	[0,735; 1,018] 0,0813	[0,150; 1,249] 0,1212	[-0,253; 0,015] 0,0811
Moderat ode	r schwer				
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,86	0,43	-0,12
Ja (%) Nein (%)	88 12	76 24	[0,735; 1,018] 0,0813	[0,150; 1,249] 0,1212	[-0,253; 0,015] 0,0811
Schwer		•			
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,65	0,57	-0,11
Ja (%) Nein (%)	31 69	20 80	[0,352; 1,215] 0,1791	[0,244; 1,316] 0,1860	[-0,271; 0,057] 0,2007

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

 $ARR = Absolute\ Risikoreduktion,\ ITT = Intention-to-treat,\ KI = Konfidenzintervall,\ N = Anzahl\ in\ der \ ITT-Population,\ n = Anzahl\ in\ der\ Patienten\ in\ der\ Analyse,\ OR = Odds\ Ratio,\ RR = Relatives\ Risiko,\ UE = unerwünschtes\ Ereignis$

Tabelle 4-237: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen

	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Zeit bis zum milden UE			
n (%)	42 (100)	82 (98)	
10. Perzentil (Wochen)	0,1	0,1	
25. Perzentil (Wochen)	1,7	0,3	1,02
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	4,1 [2,1; 11,6]	2,8 [0,4; 4,1]	[0,949; 1,100] 0,6080
75. Perzentil (Wochen)	18,1	9,1	
90. Perzentil (Wochen)	38,0	39,1	
Zeit bis zum moderaten U	E		
n (%)	37 (88)	64 (76)	
10. Perzentil (Wochen)	6,7	0,6	
25. Perzentil (Wochen)	13,3	12,0	0,94
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	56,1 [18,0; 71,6]	70,1 [40,7; 112,1]	[0,865; 1,018] 0,1251
75. Perzentil (Wochen)	113,9	200,1	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Zeit bis zum moderaten od	ler schweren UE		
n (%)	37 (88)	64 (76)	
10. Perzentil (Wochen)	6,7	0,6	
25. Perzentil (Wochen)	13,3	11,9	0,94
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	56,1 [18,0; 71,6]	70,10 [40,7; 109,9]	[0,867; 1,020] 0,1367
75. Perzentil (Wochen)	113,9	200,1	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

Nusinersen (Spinraza®)

a	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe Frühe Nusinersen- Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zum schweren UE				
n (%)	13 (31)	17 (20)		
10. Perzentil (Wochen)	72,0	130,3		
25. Perzentil (Wochen)	191,3	NA	0,91	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,786; 1,051] 0,1969	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UE = unerwünschtes Ereignis

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-236, Tabelle 4-237 und Abbildung 4-40).

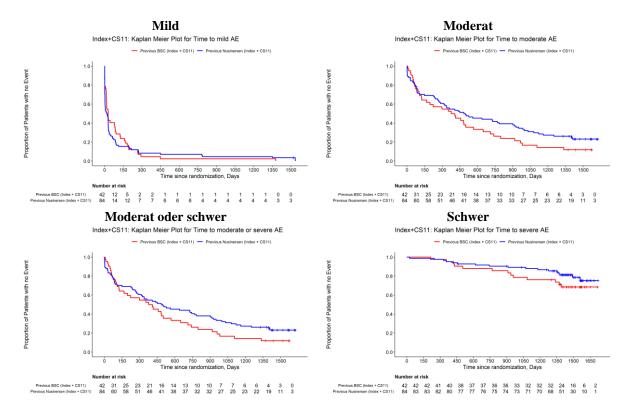


Abbildung 4-40: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE gemäß Schweregrad"

4.3.2.3.3.13.3.5 CHERISH (ITT): UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Tabelle 4-238: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlung	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		Nusinersen-Gabe	
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe				
N^1	42	84	RR	OR	ARR	
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC						
Augenerkrankungen						
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,33	0,28	-0,14	
Ja (%) Nein (%)	21 79	7 93	[0,127; 0,874] 0,0256	[0,093; 0,856] 0,0255	[-0,279; -0,007] 0,0392	
Infektionen und	Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,84	0,11	-0,15	
Ja (%) Nein (%)	98 2	82 18	[0,754; 0,940] 0,0022	[0,014; 0,881] 0,0375	[-0,249; -0,061] 0,0012	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an milden UEs der SOC – Augenerkrankungen (p = 0,0256) und milden Infektionen und parasitären Erkrankungen (p = 0,0022) (Tabelle 4-238).

Ergebnisse zu der Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die vollständigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-239: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusiners	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert				
N^1	42	84	RR	OR	ARR		
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC							
Untersuchunger	n						
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,05	0,04	-0,12		
Ja (%) Nein (%)	12 88	0 100	[0,003; 0,813] 0,0356	[0,002; 0,748] 0,0312	[-0,217; -0,021] 0,0172		
Erkrankungen des Nervensystems							
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,39	0,33	-0,13		
Ja (%) Nein (%)	21 79	8 92	[0,156; 0,972] 0,0432	[0,114; 0,970] 0,0439	[-0,268; 0,006] 0,0619		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an moderaten UEs der SOC – Untersuchungen (p = 0,0356) und Erkrankungen des Nervensystems (p = 0,0432) (Tabelle 4-239).

Ergebnisse zu der Anzahl an Patienten und der Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die vollständigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-240: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinerse	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	42	84	RR	OR	ARR	
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC						
Untersuchungen						
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,05	0,04	-0,12	
Ja (%) Nein (%)	12 88	0 100	[0,003; 0,813] 0,0356	[0,002; 0,748] 0,0312	[-0,217; -0,021] 0,0172	
Erkrankungen des	s Nervensystems		•			
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,35	0,29	-0,15	
Ja (%) Nein (%)	24 76	8 92	[0,143; 0,854] 0,0211	[0,102; 0,831] 0,0212	[-0,296; -0,013] 0,0323	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ RR = Relatives \ Risiko, \ SOC = System \ Organ \ Class, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Tabelle 4-241: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT)	Behandlung	ehandlungsgruppen Frühe Nusinersen-Ga späte Nusinersen-G		
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	

Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10~% der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	10 (24)	7 (8)	0,80			
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,662; 0,977] 0,0279			

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an moderaten oder schweren UEs der SOC – Untersuchungen (p = 0.0356) und Erkrankungen des Nervensystems (p = 0.0211) (Tabelle 4-240). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0279) länger bis zum Auftreten von moderaten oder schweren UEs der SOC – Erkrankungen des Nervensystems (Tabelle 4-241 und Abbildung 4-41).

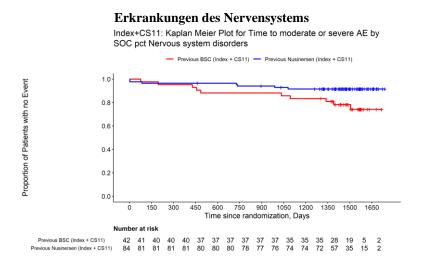


Abbildung 4-41: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten oder schweren UE nach SOC"

Nusinersen (Spinraza®)

Tabelle 4-242: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gab		Nusinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR

Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

n (%)	42 (100)	84 (100)	0,31	0,27	-0,13
Ja (%)	19	6	[0,109; 0,897]	[0,082; 0,882]	[-0,260; -0,002]
Nein (%)	81	94	0,0306	0,0302	0,0468

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-243: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT)	Behandlung	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert

Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

n (%)	8 (19)	5 (6)	0,79
Median (Wochen)	NA	NA	[0,634; 0,993]
95 %-KI	[NA; NA]	[NA; NA]	0,0432

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant (p = 0,0306) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an schweren UEs der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-242). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0432) länger bis zum Auftreten von schweren UEs der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-243 und Abbildung 4-42).

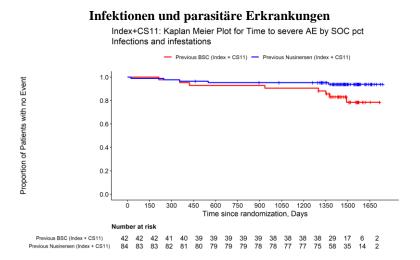


Abbildung 4-42: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum schweren UE nach SOC"

4.3.2.3.3.13.3.6 CHERISH (ITT): UEs gemäß Schweregrad nach PT

Tabelle 4-244: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Ekzem					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,10	0,09	-0,11
Ja (%) Nein (%)	12 88	1 99	[0,012; 0,829] 0,0328	[0,010; 0,790] 0,0299	[-0,208; -0,006] 0,0369
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,60	0,40	-0,23
Ja (%) Nein (%)	57 43	35 65	[0,407; 0,896] 0,0122	[0,185; 0,845] 0,0166	[-0,407; -0,045] 0,0143

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-245: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT)	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
	Späte Nusinersen- Gabe Frühe Nusinersen Gabe		Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	42	84	p-Wert	
Zeit bis zu milden UEs,	die bei mindestens 10 %	der Patienten in einem	Studienarm auftraten nach PT	
Ekzem				
n (%)	5 (12)	1 (1)	0,63	
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,408; 0,967] 0,0347	
Infektion der oberen Ate	mwege			
n (%)	24 (57)	29 (35)	0,88	
Median (Wochen) 95 %-KI	85,10 [51,9; NA]	NA [NA; NA]	[0,786; 0,979] 0,0188	

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an milden Ekzem (p=0.0328), sowie milden Infektionen der oberen Atemwege (p=0.0122) (Tabelle 4-244). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten eines milden Ekzems (p=0.0347), sowie milden Infektionen der oberen Atemwege (p=0.0188) (Tabelle 4-245 und Abbildung 4-43).

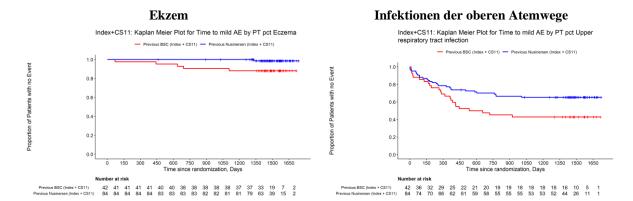


Abbildung 4-43: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum milden UE nach PT"

Tabelle 4-246: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinerse	en-Gabe vs. späte N	Nusinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT					
Obstipation					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,05	0,04	-0,12
Ja (%)	12	0	[0,003; 0,813]	[0,002; 0,748]	[-0,217; -0,021]
Nein (%)	88	100	0,0356	0,0312	0,0172
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,32	0,26	-0,18
Ja (%)	26	8	[0,133; 0,761]	[0,091; 0,721]	[-0,324; -0,033]
Nein (%)	74	92	0,0101	0,0099	0,0162
Infektion der	oberen Atemwege		•		
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,29	0,23	-0,20
Ja (%)	29	8	[0,124; 0,686]	[0,082; 0,632]	[-0,351; -0,054]
Nein (%)	71	92	0,0048	0,0045	0,0077

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

 $ARR = Absolute \ Risikoreduktion, \ ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ in \ der \ Analyse, \ OR = Odds \ Ratio, \ PT = Preferred \ Term, \ RR = Relatives \ Risiko, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Tabelle 4-247: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT			
Pneumonie			
n (%)	11 (26)	7 (8)	0,77
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,638; 0,936] 0,0085
Infektion der oberen Atem	wege		
n (%)	12 (29)	7 (8)	0,76
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,631; 0,919] 0,0045

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

 $ITT = Intention-to-treat, \ KI = Konfidenzintervall, \ N = Anzahl \ in \ der \ ITT-Population, \ n = Anzahl \ in \ der \ Patienten \ mit \ Ereignis, \ NA = not \ available, \ PT = Preferred \ Term, \ UE = unerwünschtes \ Ereignis$

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an moderaten Obstipation (p = 0,0356), moderater Pneumonie (p = 0,0101), sowie moderater Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0048) (Tabelle 4-246). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten von moderater Pneumonie (p = 0,0085), sowie moderater Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0045) (Tabelle 4-247 und Abbildung 4-44).

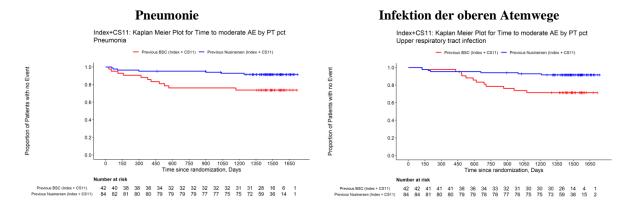


Abbildung 4-44: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten UE nach PT"

Tabelle 4-248: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

Behandlungsgruppen SHINE-		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe			
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N^1	42	84	RR	OR	ARR
	Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT				Patienten in
Obstipation					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,05	0,04	-0,12
Ja (%) Nein (%)	12 88	0 100	[0,003; 0,813] 0,0356	[0,002; 0,748] 0,0312	[-0,217; -0,021] 0,0172
Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,27	0,20	-0,23
Ja (%) Nein (%)	31 69	8 92	[0,116; 0,624] 0,0022	[0,074; 0,559] 0,0020	[-0,378; -0,074] 0,0035
Infektion der oberen Atemwege					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,29	0,23	-0,20
Ja (%) Nein (%)	29 71	8 92	[0,124; 0,686] 0,0048	[0,082; 0,632] 0,0045	[-0,351; -0,054] 0,0077

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-249: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
(ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT			
Pneumonie			
n (%)	13 (31)	7 (8)	0,74
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,618; 0,897] 0,0019
Infektion der oberen Atem	wege		
n (%)	12 (29)	7 (8)	0,76
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,631; 0,919] 0,0045

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl in der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an moderaten Obstipation (p = 0,0356), moderater Pneumonie (p = 0,0101), sowie moderater Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0048) (Tabelle 4-248). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten von moderater Pneumonie (p = 0,0019), sowie moderater Infektion der oberen Atemwege (p = 0,0045) (Tabelle 4-249 und Abbildung 4-45).

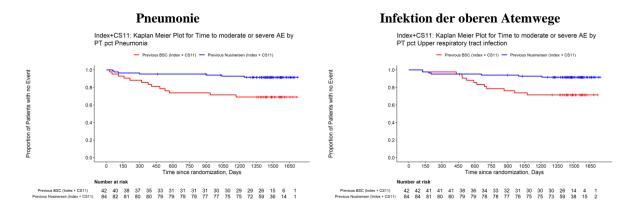


Abbildung 4-45: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum moderaten oder schweren UE nach PT"

Hinsichtlich den Ergebnissen zu der Anzahl an Patienten und der Zeit bis zu schweren UEs nach PT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die vollständigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.13.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

4.3.2.3.3.13.4.1 CS12: UEs total

UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-250: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	100	
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie te diese abzubrechen.	il und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie	
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in de	er Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population,	

Bei allen Patienten trat mindestens 1 UE auf (Tabelle 4-250).

Nusinersen (Spinraza®)

4.3.2.3.3.13.4.2 CS12: UEs gemäß SOC

Tabelle 4-251: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppen	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mind nach SOC	estens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	64 36	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an	n Verabreichungsort	
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	70 30	
Erkrankungen des Immunsystems		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	89 11	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bed	ingte Komplikationen	
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	91 9	
Untersuchungen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	26 74	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	

n (%)	47 (100)
Ja (%)	91
Nein (%)	9
Erkrankungen des Nervensystems	
n (%)	47 (100)
Ja (%)	70
Nein (%)	30
Psychiatrische Erkrankungen	
n (%)	47 (100)
Ja (%)	23
Nein (%)	77
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
n (%)	47 (100)
Ja (%)	13
Nein (%)	87
Erkrankungen der Atemwege, des Brustr	raums und Mediastinums
n (%)	47 (100)
Ja (%)	64
Nein (%)	36
Erkrankungen der Haut und des Unterha	utzellgewebes
n (%)	47 (100)
Ja (%)	47
Nein (%)	53

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten traten UEs in den folgenden SOCs auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (64 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (70 %), Erkrankungen des Immunsystems (21 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (89 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (91 %), Untersuchungen (26 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (21 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (91 %), Erkrankungen des Nervensystems (70 %), Psychiatrische Erkrankungen (23 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (13 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (64 %), sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (47 %). Die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen weicht in ihrer Häufigkeit von den Ergebnissen der SHINE-CHERISH ab, diese wird jedoch hauptsächlich durch die explizite Erwähnung des Post-Lumbalpunktion-Syndrom getrieben und ist durch die Verabreichung von

Nusinersen mittels Lumbalpunktion ein zu erwartendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC oder PT auf. (Tabelle 4-251).

4.3.2.3.3.13.4.3 CS12: UEs gemäß PT

Tabelle 4-252: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-Index	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Patienten mit mindestens einem UE nac Studienarm auftrat	h PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem	
Arthralgie		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	17 83	
Rückenschmerzen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	49 51	
Obstipation		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	13 87	
Husten		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	
Ohreninfektion		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	11 89	
Epistaxis		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	11 89	
Sturz		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	

Stand: 01.12.2020

CHINE Indox	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Ermüdung			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	13		
Nein (%)	87		
Gastroenteritis			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	21		
Nein (%)	79		
Virale Gastroenteritis			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	30 70		
Kopfschmerzen	70		
	47 (100)		
n (%)	47 (100) 64		
Ja (%) Nein (%)	36		
Grippe			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	19		
Nein (%)	81		
Gelenkkontraktur			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	36		
Nein (%)	64		
Bänderzerrung			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	13 87		
Muskelkontraktur	07		
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	13		
Nein (%)	87		
Muskelverspannung	•		
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	11		
Nein (%)	89		

	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe		
SHINE-Index			
N^1	47		
Nasopharyngitis			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	53		
Nein (%)	47		
Nausea			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	26 74		
Nein (%)			
Schmerzen im Oropharynx	47 (100)		
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	26 74		
Otitis media			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	17		
Nein (%)	83		
Schmerz in einer Extremität			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	17		
Nein (%)	83		
Pharyngitis durch Streptokokken			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	23 77		
Pneumonie			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	11		
Nein (%)	89		
Post-Lumbalpunktion-Syndrom			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	72		
Nein (%)	28		
Schmerzen während eines Eingriffes			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	32 68		
Nein (%)	08		

CANNOT A 1	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Schmerzen an der Punktionsstelle			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	26 74		
Fieber			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	38 62		
Rhinorrhoe			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	17 83		
Skoliose			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	43 57		
Jahreszeitbedingte Allergie			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	11 89		
Hauteinriss			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	13 87		
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	62 38		
Harnwegsinfektion			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	11 89		
Virusinfektion			
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	26 74		

CHINE I. J.	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	19		
Nein (%)	81		
Erbrechen			
n (%)	47 (100)		
Ja (%)	40		
Nein (%)	60		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, UE = unerwünschtes Ereignis

Die drei häufigsten UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten auftraten, waren: 72 % Post-Lumbalpunktion-Syndrom, 64 % Kopfschmerzen und 62 % Infektion der oberen Atemwege (Tabelle 4-252). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

4.3.2.3.3.13.4.4 CS12: UEs gemäß Schweregrad (total)

Tabelle 4-253: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE gemäß Schweregrad" – weitere Untersuchungen

CHAIR CC12	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit mindestens	1 UE gemäß Schweregrad
Mild	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	100 0
Moderat	•
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	89 11
Moderat oder schwer	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	89 11
Schwer	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	26 74
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHIN diese abzubrechen.	E-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie
ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl in ounerwünschtes Ereignis	der ITT-Population, n = Anzahl in der Patienten in der Analyse, UE =

Bei allen Patienten trat mindestens ein mildes UE auf, bei 89 % ein moderates UE, bei 89 % ein moderates oder schweres UE und bei 26 % ein schweres UE (Tabelle 4-253).

4.3.2.3.3.13.4.5 CS12: UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Tabelle 4-254: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Patienten mit mindestens einem milde Studienarm auftrat	en UE nach SOC, das bei mindestens 10% der Patienten in einem	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	62 38	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwe	rden am Verabreichungsort	
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	68 32	
Erkrankungen des Immunsystems		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	19 81	
Infektionen und parasitäre Erkrankunger	1	
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	87 13	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingri	iffe bedingte Komplikationen	
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	81 19	
Untersuchungen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	23 77	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kn	ochenerkrankungen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	89 11
Erkrankungen des Nervensystems	•
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	68 32
Psychiatrische Erkrankungen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	17 83
Erkrankungen der Atemwege, des Brustrat	ums und Mediastinums
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	60 40
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut	zellgewebes
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	47 53
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE- diese abzubrechen.	Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende milde UEs nach SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (62 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (68 %), Erkrankungen des Immunsystems (19 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (87 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (81 %), Untersuchungen (23 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (15 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (89 %), Erkrankungen des Nervensystems (68 %), Psychiatrische Erkrankungen (17 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (60 %), sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (47 %). Die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen weicht in ihrer Häufigkeit von den Ergebnissen der SHINE-CHERISH ab, diese wird jedoch hauptsächlich durch die explizite Erwähnung des Post-Lumbalpunktion-Syndrom getrieben und ist durch die Verabreichung von Nusinersen mittels Lumbalpunktion

ein zu erwartendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC auf (Tabelle 4-254).

Tabelle 4-255: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE CG14	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N ¹	47
Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach einem Studienarm auftrat	n SOC, das bei mindestens 10% der Patienten in
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab	reichungsort
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	19 81
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	57 43
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte K	omplikationen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	53 47
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran	kungen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	49 51
Erkrankungen des Nervensystems	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	28 72
Psychiatrische Erkrankungen	-
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89

CHINE CC12	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	13 87	
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.		

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende moderate UEs nach SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (15 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (19 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (57 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (53 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (49 %), Erkrankungen des Nervensystems (28 %), Psychiatrische Erkrankungen (11 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (13 %). Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC auf. (Tabelle 4-255).

Tabelle 4-256: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Patienten mit mindestens einem moderaten oder schweren UE nach SOC, das bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftrat		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	19 81	

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	•
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	57 43
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe b	edingte Komplikationen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	53 47
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knocl	nenerkrankungen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	51 49
Erkrankungen des Nervensystems	•
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	28 72
Psychiatrische Erkrankungen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	s und Mediastinums
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	13 87

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende moderate oder schwere UEs nach SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (15 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (19 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (57 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (53 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (51 %), Erkrankungen des Nervensystems (28 %), Psychiatrische Erkrankungen (11 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (13 %). Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC auf (Tabelle 4-256).

ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population,

SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-257: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE CO12	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Patienten mit mindestens einem schweren UE nach einem Studienarm auftrat	SOC, das bei mindestens 5 % der Patienten in
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	6 94
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte K	Complikationen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	6 94
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran	kungen
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil un diese abzubrechen.	nd 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl Patienten in der A SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereig	•

Bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende schwere UEs nach SOC auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (6 %), sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (15 %) Insgesamt traten keine unerwartet neuen UEs nach SOC auf (Tabelle 4-257).

4.3.2.3.3.13.4.6 CS12: UEs gemäß Schweregrad nach PT

Tabelle 4-258: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT	
Arthralgie	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	13 87
Rückenschmerzen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	47 53
Obstipation	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	13 87
Husten	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	21 79
Epistaxis	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Ermüdung	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Virale Gastroenteritis	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	26 74

Stand: 01.12.2020

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

GYNNY GG44	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei m auftraten nach PT	indestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Kopfschmerzen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	60 40
Grippe	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Gelenkkontraktur	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	34 66
Muskelkontraktur	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Muskelverspannung	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Nasopharyngitis	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	49 51
Übelkeit	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	21 79
Schmerzen im Oropharynx	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	26 74

Stand: 01.12.2020

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

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei m auftraten nach PT	nindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Otitis media	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Pharyngitis durch Streptokokken	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	53 47
Schmerzen während eines Eingriffes	·
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	23 77
Schmerzen an der Punktionsstelle	·
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	23 77
Fieber	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	36 64
Rhinorrhoe	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	17 83
Skoliose	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	30 70

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT	
Jahreszeitbedingte Allergie	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Hauteinriss	·
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	53 47
Virusinfektion	·
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	21 79
Viral Infektion der oberen Atemwege	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Erbrechen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	34 66
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINI diese abzubrechen.	E-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studi
	enten in der Analyse, $N = Anzahl$ Patienten in der ITT Population, tes Ereignis

Die drei häufigsten milden UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten auftraten, waren: 60 % Kopfschmerzen, 53 % Post-Lumbalpunktion-Syndrom und 53 %: Infektion der oberen Atemwege (Tabelle 4-258). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

Tabelle 4-259: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	47
Anzahl der Patienten mit moderaten UE auftraten nach PT	s, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm
Rückenschmerzen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	15 85
Gastroenteritis	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	13 87
Kopfschmerzen	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	21 79
Schmerz in einer Extremität	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	28 72
Schmerzen während eines Eingriffes	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	11 89
Skoliose	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	19 81

SHINE-CS12	Behandlungsgruppe	
	Frühe Nusinersen-Gabe	
N^1	47	
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT		
Infektion der oberen Atemwege		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.		
ITT = Intention-to-treat $n = Anzahl$ Patienten in der Analyse, $N = Anzahl$ Patienten in der ITT Population, $PT = Preferred$ Term, $UE = unerwünschtes$ Ereignis		

Die drei häufigsten moderaten UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten auftraten, waren: 28 % Post-Lumbalpunktion-Syndrom, 21 % Kopfschmerzen und 21 % Infektion der oberen Atemwege (Tabelle 4-259). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

Tabelle 4-260: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe	
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe	
N ¹	47	
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schwere einem Studienarm auftraten nach PT	n UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in	
Rückenschmerzen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	15 85	
Gastroenteritis		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	13 87	
Kopfschmerzen		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	
Schmerz in einer Extremität		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	11 89	
Post-Lumbalpunktion-Syndrom		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	28 72	
Schmerzen während eines Eingriffes		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	13 87	
Skoliose		
n (%)	47 (100)	
Ja (%) Nein (%)	21 79	

CHINE CC14	Behandlungsgruppe		
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	47		
Infektion der oberen Atemwege	·		
n (%)	47 (100)		
Ja (%) Nein (%)	21 79		

¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.

ITT = Intention-to-treat n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population, PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis

Die drei häufigsten moderaten oder schweren UEs die bei mindestens 10 % der SHINE-CS12 Patienten auftraten, waren: 28 % Post-Lumbalpunktion-Syndrom, 21 %: Kopfschmerzen und 21 %: Infektion der oberen Atemwege (Tabelle 4-260). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

Tabelle 4-261: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe
N ¹	47
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mit auftraten nach PT	ndestens 5 % der Patienten in einem Studienarm
Post-Lumbalpunktion-Syndrom	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	6 94
Skoliose	
n (%)	47 (100)
Ja (%) Nein (%)	6 94
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil u diese abzubrechen.	nd 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie
ITT = Intention-to-treat n = Anzahl Patienten in der An PT = Preferred Term, UE = unerwünschtes Ereignis	nalyse, N = Anzahl Patienten in der ITT Population,

Bei mindestens 5 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende schwere UEs nach PT auf: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (6 %), sowie Skoliose (6 %) (Tabelle 4-261). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

4.3.2.3.3.13.5 EMBRACE-Studie

4.3.2.3.3.13.5.1 EMBRACE: UEs total

Tabelle 4-262: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE" – weitere Untersuchungen

	Behandlung	gsgruppen	Frühe Nusinersei	ı-Gabe vs. späte Nus	sinersen-Gabe
SHINE- EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	7	14	RR	OR	ARR
Patienten mit	mindestens einem	UE			
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,03	1,93	0,00
Ja (%) Nein (%)	100 0	100 0	[0,842; 1,262] 0,7664	[0,035; 107,455] 0,7478	[0,000; 0,000] NA

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-263: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE" – weitere Untersuchungen

CHINE EMBRACE	Behandlur	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	7	14	p-Wert
Zeit bis zum UE			
n (%)	7 (100)	14 (100)	
10. Perzentil (Wochen)	0,10	0,10	
25. Perzentil (Wochen)	0,10	0,10	0,95
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	1,3 [0,1; 2,3]	1,0 [0,1; 5,0]	[0,770; 1,179] 0,6564
75. Perzentil (Wochen)	2,30	5,00	
90. Perzentil (Wochen)	57,30	12,90	

SHINE-EMBRACE	Behandlun	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	7	14	p-Wert

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

BSC = Best-Supportive-Care, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, UE = unerwünschtes Ereignis

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-262, Tabelle 4-263 und Abbildung 4-46).

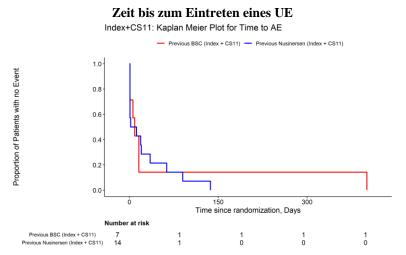


Abbildung 4-46: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE"

0,0174

4.3.2.3.3.13.5.2 EMBRACE: UEs gemäß SOC

Tabelle 4-264: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-EMBRACE	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
SITINE-ENIDRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	7	14	p-Wert
Zeit bis zum Erleiden ein auftrat	nes UEs nach SOC, dass	bei mindestens 10% der	Patienten in einem Studienarm
Gefäßerkrankungen			
n (%)	4 (57)	2 (14)	0,60
Median (Wochen)	132,4	NA	[0,396; 0,914]

[191,6; NA]

[1,1; NA]

95 %-KI

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, NA = Not available, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Bei einer frühen Nusinersen-Gabe dauerte es signifikant (p = 0,0174) länger bis zum Auftreten von UEs der SOC – Gefäßerkrankungen auf (Tabelle 4-264).

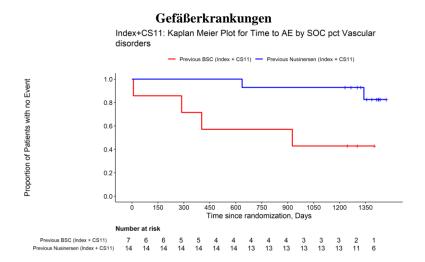


Abbildung 4-47: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Gefäßerkrankungen"

¹Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

4.3.2.3.3.13.5.3 EMBRACE: UEs gemäß PT

Keine UEs nach PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.13.5.4 EMBRACE: UEs gemäß Schweregrad (total)

Keine UEs gemäß Schweregrad (total) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.13.5.5 EMBRACE: UEs gemäß Schweregrad nach SOC

Keine UEs gemäß Schweregrad nach SOC zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.13.5.6 EMBRACE: UEs gemäß Schweregrad nach PT

Keine UEs gemäß Schweregrad nach PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

Nusinersen (Spinraza®)

4.3.2.3.3.14 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 4-265: Operationalisierung des Endpunktes "Therapieabbrüche aufgrund von UEs" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	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 4.3.2.3.3.13) 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 war es aus medizinischen Gründen notwendig
	 Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors war es aufgrund mangelnder Compliance notwendig
	Beginn einer kommerziellen Behandlung mit Nusinersen
	Signifikante Protokollverletzung
	 Administrative Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors
	Erhebungszeitraum: Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UEs, welche zu einem Therapieabbruch führten, erfolgte während des gesamten Studienzeitraums.
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:
	 Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen.
	 Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert.
	Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Einarmige Studie: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Nusinersen (Spinraza®)

Stand: 01.12.2020

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.

4.3.2.3.3.14.1 Infantile SMA: ENDEAR

Tabelle 4-266: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersei	n-Gabe vs. späte N	usinersen-Gabe
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert	
N^1	41	81	RR	OR	ARR
Patienten mit	mindestens einem	UE das zum Th	erapieabbruch führt	e	
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,48	0,33	-0,24
Ja (%) Nein (%)	46 54	22 78	[0,284; 0,810] 0,0060	[0,148; 0,741] 0,0072	[-0,419; -0,064] 0,0077

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Signifikant weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe brachen die Therapie aufgrund von UEs ab (p = 0.0060) (Tabelle 4-266).

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-267: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen

	_	ite Nusinersen- abe	Nusinersen bzw. frühe Nusinersen-Gabe	
ENDEAR (Index)/ENDEAR-SHINE	Index	SHINE	Index	SHINE
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N^1	4	41	8	31
Therapieabbrüche nach SOC und PT				
UEs	40 (98)	24 (100)1	77 (96)	65 (100) ¹
UE, welches zum Therapieabbruch führte	16 (39)	3 (7) ²	13 (16)	5 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (29)	$2(5)^2$	7 (9)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	8 (20)	1 (2)	4 (5)	0 (0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (2)	$1(2)^2$	1 (1)	0 (0)
Atemstillstand	0 (0)	$1(2)^2$	1 (1)	0 (0)
Atemstörung	2 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Aspiration	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	3 (7)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Herz- und Atemstillstand	3 (7)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Tod	1 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Plötzlicher Tod	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Hirnschädigung	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	$1(2)^2$	0 (0)	0 (0)
Parainfluenzavirus-Infektion	0 (0)	$1(2)^2$	0 (0)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	1 (2) ²	0 (0)	0 (0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Spinale Muskelatrophie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Untersuchungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Nusinersen (Spinraza®)

	BSC bzw. späte Nusinersen- Gabe		Nusinersen bzw. frühe Nusinersen-Gabe	
ENDEAR (Index)/ENDEAR-SHINE	Index	SHINE	Index	SHINE
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N^1	41		8	1

Therapieabbrüche nach SOC und PT

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend innerhalb jeder SOC aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care; ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT = Preferred Term; RCT = Randomized Controlled Trial, SOC = System Organ Class; UE = unerwünschtes Ereignis

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

² Für zwei Patienten wurden zwei SOC und PT als Therapieabbruchgrund berichtet. Es ist unklar, welches UE zum Therapieabbruch führte.

Tabelle 4-268: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen- Gabe vs. späte	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Nusinersen-Gabe Hazard Ratio	
N^1	41	81	[95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zum UE, das zu einem The	rapieabbruch führt²			
n (%)	19 (46)	18 (22)		
10. Perzentil (Wochen)	4,6	16,1		
25. Perzentil (Wochen)	14,0	NA	0,84	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [23,0; NA]	NA [NA; NA]	[0,737; 0,955] 0,0079	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

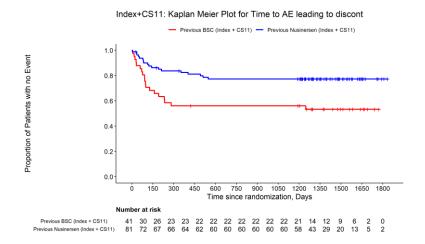


Abbildung 4-48: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt"

² Für Patienten für die mehr als ein Therapieabbruch eintragen wurde, zählte der frühere der beiden Einträge. Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

Der Großteil der Therapieabbrüche aufgrund eines UEs findet in der RCT-Phase der Indexstudie statt (Abbildung 4-48).

4.3.2.3.3.14.2 Infantile SMA: CS3A

Tabelle 4-269: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe
SHINE-CS3A	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu e	inem Therapieabbruch führen
n (%)	20 (100)
Ja (%)	20
Nein (%)	80
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patien	ten analysiert.
•	N = Anzahl der Patienten in der ITT Population,
UEs = Unerwünschte Ereignisse	

Insgesamt brachen 20 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UEs ab (Tabelle 4-269). Alle Therapieabbrüche fanden in der Phase der CS3A-Studie statt. Alle vier Patienten verstarben. Innerhalb der SHINE-Studie verstarb kein Patient mehr.

Tabelle 4-270: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen

	Frühe Nus	inersen-Gabe
CS3A (Index)/CS3A-SHINE	Index	SHINE
	n (%)	n (%)
N^1		20
UEs	20 (100)	13 (100)
UE, welches zum Therapieabbruch führte	4 (20)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (10)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	2 (10)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5)	0 (0)
Virusinfektion der unteren Luftwege	1 (5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (5)	0 (0)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (5)	0 (0)

¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

ITT = Intention-to-treat, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.14.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

Tabelle 4-271: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-G Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		Nusinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N^1	42	84	RR OR ARR		ARR
Patienten mit mi	indestens einem U	JE das zum Ther	apieabbruch führt	e	
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,50	0,49	-0,01
Ja (%) Nein (%)	2 98	1 99	[0,032; 7,797] 0,6209	[0,030; 8,098] 0,6212	[-0,064; 0,040] 0,6512

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UEs = unerwünschte Ereignisse

Zwei Patienten brachen die Therapie aufgrund einer Adenovirus-Infektion bzw. eines Atemnotsyndrom (Ursache nicht klar zuzuordnen) und einer akuten respiratorischen Insuffizienz ab (Tabelle 4-271). Es bestand kein signifikanter Unterschied.

Nusinersen (Spinraza®)

Tabelle 4-272: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von UEs – deskriptive Darstellung" – weitere Untersuchungen

CHERISH (ITT) (Index)/CHERISH-	BSC bzw. späte Nusinersen- Gabe		Nusinersen bzw. frühe Nusinersen-Gabe	
SHINE (ITT)	Index	SHINE	Index	SHINE
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N ¹	4	12	8	34
Therapieabbrüche nach SOC und PT		·		
Patienten mit mind. 1 UE	42 (100)	41 (98)	78 (93)	76 (92)
UE, welches zum Therapieabbruch führte	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1) ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)2
Akutes Atemnotsyndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$1(1)^2$
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)2
Adenovirus-Infektion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	$(1)^2$

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Jeder Patient wurde nur einmal innerhalb jeder SOC und PT gezählt.

Die PT sind nach Auftreten in der Nusinersen-Gruppe absteigend innerhalb jeder SOC aufgelistet.

BSC = Best Supportive Care, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, SOC = System Organ Class, UE = unerwünschtes Ereignis

 $^{^2}$ Für einen Patienten wurden zwei SOC und PT als Therapieabbruchgrund berichtet. Es ist unklar, welches UE zum Therapieabbruch führte.

Tabelle 4-273: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt" – weitere Untersuchungen

	Behandlur	Frühe Nusinersen- Gabe vs. späte		
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Nusinersen-Gabe Hazard Ratio	
N^1	42	84	[95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zum UE, das zu einem The	rapieabbruch führt²			
n (%)	1 (2)	1 (1)		
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	0,86	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,489; 1,502] 0,5899	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available

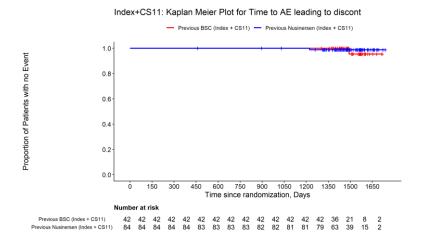


Abbildung 4-49: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt"

² Für Patienten für die mehr als ein Therapieabbruch eintragen wurde, zählte der frühere der beiden Einträge.

Zwei Patienten brachen die Therapie während der SHINE-Phase ab (jeweils ein Patient unter früher bzw. später Nusinersen-Therapie (Tabelle 4-271, Tabelle 4-273 und Abbildung 4-49).

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.14.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

Tabelle 4-274: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen				
n (%)	47 (100)			
Ja (%) Nein (%)	0 100			
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.				
ITT = Intention-to-treat, $n = Anzahl$ der Patienten in der Analyse, $N = Anzahl$ der Patienten in der ITT , $UEs = Unerwünschte Ereignisse$				

Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab (Tabelle 4-274).

4.3.2.3.3.14.5 EMBRACE-Studie

Tabelle 4-275: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen" - weitere Untersuchungen

	Behandlun	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gal Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		usinersen-Gabe
SHINE- EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N ¹	7	14	RR OR ARR		ARR
Patienten mit r	nindestens einem	UE das zum The	erapieabbruch führt	e	
n (%)	7 (100)	14 (100)	0,18	0,15	-0,14
Ja (%) Nein (%)	14 86	0 100	[0,008; 3,881] 0,2723	[0,005; 4,182] 0,2634	[-0,402; 0,116] 0,2801

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, NA = Not available OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UEs = Unerwünschte Ereignisse

Ein Patient brach die Therapie aufgrund eines tödlichen UEs während der RCT-Phase ab (Tabelle 4-275).

4.3.2.3.3.15 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 4-276: Operationalisierung des Endpunktes "SUE" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SHINE	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 gesamten Studienzeitraums.
	Folgende Variablen wurde ausgewertet und berichtet:
	Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE
	Zeit bis zum SUE
	Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA) jeweils für:
	 Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
	• Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
	Statistische Auswertung: zweiarmige Studien: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafe bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. Das Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Späte Nusinersen-Gabe: Erhielten Scheinintervention (BSC) in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE Frühe Nusinersen-Gabe: Erhielten Nusinersen in der vorangegangenen Studie, Nusinersen in SHINE
	Einarmige Studie: Die Ergebnisse werden deskriptiv beschrieben.
	6

ARR = Absolute Risikoreduktion, BSC = Best-Supportive-Care, IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SOC = System Organ Class, SUEs = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Grenze von 5 % der Patienten in einem Studienarm liegt bei den vorliegenden Studienpopulationen unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

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.

4.3.2.3.3.15.1 Infantile SMA: ENDEAR

4.3.2.3.3.15.1.1 ENDEAR: SUEs total

Tabelle 4-277: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen

	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Ga Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		Nusinersen-Gabe
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe			
N¹	41	81	RR OR ARR		ARR
Anzahl der Pa	atienten mit minde	estens 1 SUE			
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,93	0,14	-0,07
Ja (%) Nein (%)	100 0	93 7	[0,867; 1,001] 0,0535	[0,008; 2,547] 0,1840	[-0,131; -0,017] 0,0109

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, UEs = Schwerwiegendes unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-278: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen

	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]	
N^1	41	81	p-Wert	
Zeit bis zum SUE			1	
n (%)	41 (100)	75 (93)		
10. Perzentil (Wochen)	1,0	1,1		
25. Perzentil (Wochen)	3,1	3,0	0,92	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	8,9 [4,4; 12,7]	8,9 [5,0; 13,0]	[0,853; 1,001] 0,0542	
75. Perzentil (Wochen)	15,7	34,7		
90. Perzentil (Wochen)	26,0	98,7		

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, RCT = Randomized Controlled Trial, SUEs = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-277, Tabelle 4-278 und Abbildung 4-50).

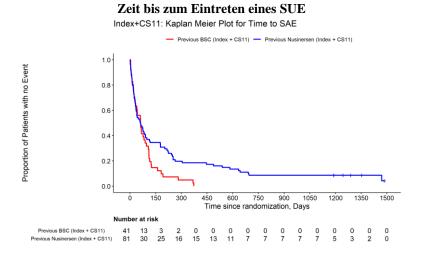


Abbildung 4-50: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"

Nusinersen (Spinraza®)

4.3.2.3.3.15.1.2 ENDEAR: SUEs gemäß SOC

Es traten keine signifikanten Unterschiede auf SOC-Ebene auf. Die Daten werden nur in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.15.1.3 ENDEAR: SUEs gemäß PT

Tabelle 4-279: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlur	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert			
N^1	41	81	RR	OR	ARR	
Anzahl der Pa nach PT	atienten mit SUEs, o	lie bei mindesten	s 5 % der Patiente	n in einem Studier	narm auftraten	
Retention von	Bronchialsekret					
n (%)	41 (100)	81 (100)	0,20	0,18	-0,10	
Ja (%)	12	2	[0,041; 0,999]	[0,034; 0,984]	[-0,203; 0,008]	
Nein (%)	88	98	0,0499	0,0479	0,0713	
Pneumonie						
n (%)	41 (100)	81 (100)	1,87	2,61	0,21	
Ja (%)	24	46	[1,039; 3,375]	[1,130; 6,015]	[0,042; 0,383]	
Nein (%)	76	54	0,0368	0,0247	0,0144	

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, SUEs = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-280: SHINE-ENDEAR – Ergebnisse zu "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.
SHINE- ENDEAR	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N^1	41	81	-
Zeit bis zu SUEs, d	lie bei mindestens 5 % der F	Patienten in einem Studiena	rm auftraten nach PT
Akute respiratorisch	ne Insuffizienz		
n (%)	14 (34)	19 (23)	0,87
Median (Wochen) 95 %-KI	195,7 [40,1; NA]	NA [NA; NA]	[0,754; 0,998] 0,0466
Retention von Bron	chialsekret		
n (%)	5 (12)	2 (2)	0,69
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,495; 0,958] 0,0267
Sauerstoffsättigung	erniedrigt		
n (%)	5 (12)	3 (4)	0,73
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,546; 0,971] 0,0307
Respiratorische Insu	ıffizienz		
n (%)	19 (46)	25 (31)	0,88
Median (Wochen) 95 %-KI	159,1 [15,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,781; 0,994] 0,0403
Virale Infektion der	oberen Atemwege	•	
n (%)	6 (15)	4 (5)	0,77
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,593; 0,987] 0,0395

¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT Population, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, SUEs = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Wie bereits zuvor erwähnt traten bei einer frühen Nusinersen-Gabe vermehrt schwerwiegende Pneumonien (p = 0,0368) auf. Die gesteigerte Rate an moderaten Pneumonie zeigt sich nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G). Hingegen litten signifikant (p = 0,0499) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe an schwerwiegender Retention von Bronchialsekret (Tabelle 4-279). Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant länger bis zum Auftreten schwerwiegender akuter respiratorischer Insuffizienz (p = 0,0466), schwerwiegender Retention von Bronchialsekret (p = 0,0267), schwerwiegenderniedrigter Sauerstoffsättigung (p = 0,0307), schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz (p = 0,0403), sowie schwerwiegenden viralen Infektionen der oberen Atemwege (p = 0,0395) (Tabelle 4-280 und Abbildung 4-51).

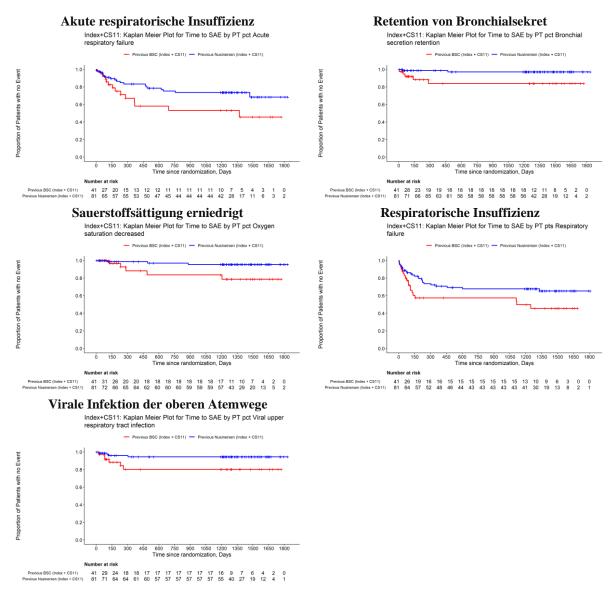


Abbildung 4-51: SHINE-ENDEAR – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

4.3.2.3.3.15.2 Infantile SMA: CS3A

4.3.2.3.3.15.2.1 CS3A: SUEs total

Tabelle 4-281: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen

CHINE CC2 A	Behandlungsgruppe Frühe Nusinersen-Gabe			
SHINE-CS3A				
N^1	20			
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	85 15			
¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert. ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten in d. SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Bei 85 % der Patienten trat mindestens 1 SUE auf (Tabelle 4-281).

4.3.2.3.3.15.2.2 CS3A: SUEs gemäß SOC

Tabelle 4-282: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CS3A	Behandlungsgruppe
	Frühe Nusinersen-Gabe
N^1	20
Anzahl der Patienten mit mindestens 1	SUE
n (%)	20 (100)
Ja (%)	85
Nein (%)	15
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei nach SOC	mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
Herzerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Kongenitale, familiäre und genetische Erk	rrankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%)	5
Nein (%)	95

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	ts
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Infektionen und parasitäre Erkrankunge	en
n (%)	20 (100)
Ja (%)	75
Nein (%)	25
Verletzung, Vergiftung und durch Eing	griffe bedingte Komplikationen
n (%)	20 (100)
Ja (%)	5
Nein (%)	95
Stoffwechsel- und Ernährungsstörunge	en
n (%)	20 (100)
Ja (%)	10
Nein (%)	90
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	Knochenerkrankungen
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Erkrankungen des Nervensystems	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	15
Nein (%)	85
Erkrankungen der Atemwege, des Brus	straums und Mediastinums
n (%)	20 (100)
Ja (%)	80
Nein (%)	20
Gefäßerkrankungen	
n (%)	20 (100)
Ja (%)	5
	95
Nein (%) ¹ In der SHINE-Studie wurden 13 Patie	•
	nzintervall, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der = System Organ Class, SUE = Schwerwiegende unerwünschtes

Bei mindestens 5 % der SHINE-CS3A Patienten traten SUEs in den folgenden SOC auf: Herzerkrankungen (15 %), Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (5 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen

(75 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (10 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (15 %), Erkrankungen des Nervensystems (15 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (80 %) und Gefäßerkrankungen (5 %) ().

4.3.2.3.3.15.2.3 CS3A: SUEs gemäß PT

Tabelle 4-283: SHINE-CS3A – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

avery 7. 1	Behandlungsgruppe			
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	20			
Patienten mit mindestens einem SUE nach PT, das bei mindestens 5 % der Patienten in einer Studienarm auftrat				
Akute respiratorische Insuffizienz				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	35 65			
Hypertrophie der Adenoiden				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	5 95			
Adenovirus-Infektion				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	5 95			
Veränderter Bewusstseinszustand				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	5 95			
Apnoe				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	10 90			
Asphyxia				
n (%)	20 (100)			
Ja (%) Nein (%)	5 95			

	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N¹	20		
Aspiration			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Atelektase			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Bradykardie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Retention von Bronchialsekret			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Bronchiolitis			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	15 85		
Herzstillstand			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Herz- und Atemstillstand			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Chronische respiratorische Insuffizienz			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		

CHINE Index	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Coronavirus-Infektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Zyanose			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Enterovirusinfektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Schlechtes Gedeihen			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Zahnfleischhypertrophie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Hyponatriämie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Hypotonie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Hypoventilation			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		

CHINE I. Jan	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Hypoxie	·		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Gelenksluxation			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Virusinfektion der unteren Luftwege	·		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Infektion mit Metapneumovirus	·		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Parainfluenzavirus-Infektion	·		
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Pneumomediastinum			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Pneumonie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	35 65		

CHINE I. I	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Pneumonie adenoviral			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Aspirationspneumonie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	15 85		
Pneumonie durch Bakterien			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Pneumonie durch Pseudomonas			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Virale Pneumonie			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	15 85		
Pneumoperikard			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Atemstörung			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	45 55		

CHAPTE A. I.	Behandlungsgruppe		
SHINE-Index	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Respiratorische Insuffizienz			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	25 75		
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	20 80		
Respiratory Syncytial Virus-Infektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Atemwegsinfektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Virusinfektion der Atemwege			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Rhinovirusinfektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	20 80		
Skoliose			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Krampfanfall			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		

SHINE-Index	Behandlungsgruppe		
SHINE-HIUEX	Frühe Nusinersen-Gabe		
N^1	20		
Synovitis			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Talipes			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		
Virusinfektion			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	15 85		
Virale Infektion der oberen Atemwege			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	10 90		
Erbrechen			
n (%)	20 (100)		
Ja (%) Nein (%)	5 95		

1 In der SHINE-Studie wurden 13 Patienten analysiert.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten in der Analyse, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, PT = Preferred Term, SUE = Schwerwiegende unerwünschtes Ereignis

Die drei häufigsten schwerwiegenden UEs die bei mindestens 5 % der SHINE-CS12 Patienten auftraten, waren: 45 % Atemstörung, 35 % Akute respiratorische Insuffizienz und 35 % Pneumonie (Tabelle 4-283). Es traten keine abweichende unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur ENDEAR-Studie auf.

4.3.2.3.3.15.3 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CHERISH (ITT)

4.3.2.3.3.15.3.1 CHERISH (ITT): SUEs total

Tabelle 4-284: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlu	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-		Nusinersen-Gabe
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR OR ARR		ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,77	0,62	-0,12
Ja (%) Nein (%)	52 48	40 60	[0,524; 1,139] 0,1926	[0,293; 1,303] 0,2063	[-0,303; 0,065] 0,2046

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-285: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen

CHINE CHEDICH (ITT)	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
N ¹	42	84		
Zeit bis zum SUE				
n (%)	22 (52)	34 (40)		
10. Perzentil (Wochen)	18,0	35,3		
25. Perzentil (Wochen)	53,9	135,9	0,93	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	196,0 [75,6; NA]	NA [195,6; NA]	[0,834; 1,034] 0,1791	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

SHIME CHEDISH (ITT)	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe
SHINE-CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	Hazard Ratio [95 %-KI]
N^1	42	84	p-Wert

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, <math>NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-284, Tabelle 4-285 und Abbildung 4-52).

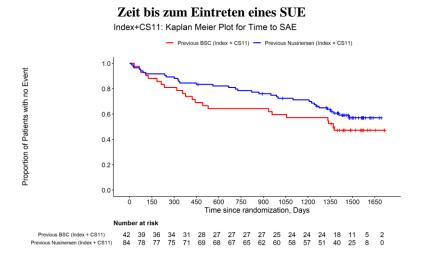


Abbildung 4-52: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"

4.3.2.3.3.15.3.2 CHERISH (ITT): SUEs gemäß SOC

Tabelle 4-286: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	Behandlungsgruppen		Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe	
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	42	84	RR	OR	ARR

Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

n (%)	42 (100)	84 (100)	0,56	0,42	-0,19
Ja (%)	43	24	[0,331; 0,933]	[0,189; 0,919]	[-0,366; -0,015]
Nein (%)	57	76	0,0261	0,0300	0,0331

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-287: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse für "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH (ITT)	Behandlun	Behandlungsgruppen				
	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio [95 %-KI]			
N^1	42 84		p-Wert			
Zeit bis zu SUEs, die bei	Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC					
Infektionen und parasitäre	Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	18 (43)	20 (24)	0,87			
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [133,7; NA]	NA [NA; NA]	[0,761; 0,984] 0,0268			

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Signifikant (p = 0.0261) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an schwerwiegenden UEs der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0.0268) länger bis zum Auftreten von schwerwiegenden UEs der SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-286, Tabelle 4-287 und Abbildung 4-53).

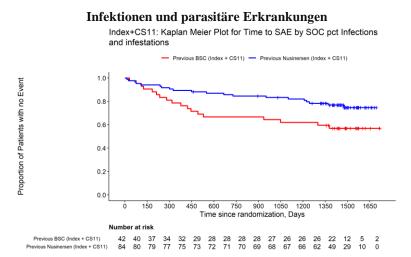


Abbildung 4-53: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"

4.3.2.3.3.15.3.3 CHERISH (ITT): SUEs gemäß PT

Tabelle 4-288: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-	Behandlur	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe		
CHERISH (ITT)	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N ¹	42	84	RR OR ARR		
Anzahl der Pa	tienten mit SUEs,	die bei mindeste	ns 5 % der Patien	ten in einem Studie	enarm auftraten

Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT

Pneumonie					
n (%)	42 (100)	84 (100)	0,27	0,22	-0,19
Ja (%) Nein (%)	26 74	7 93	[0,108; 0,687] 0,0058	[0,074; 0,637] 0,0055	[-0,334; -0,047] 0,0095

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-289: SHINE-CHERISH (ITT) – Ergebnisse zu "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

SHINE-CHERISH	Behandlun	llungsgruppen Frühe Nusinersen-C späte Nusinersen-				
(ITT)	Späte Nusinersen- Gabe Gabe 42 84		Hazard Ratio [95 %-KI]			
N^1			p-Wert			
Zeit bis zu SUEs, die bei	mindestens 5 % der Patie	enten in einem Studiena	rm auftraten nach PT			
Pneumonie	Pneumonie					
n (%)	11 (26)	6 (7) 0,76				
Median (Wochen) 95 %-KI	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	[0,621; 0,927] 0,0069			

¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Signifikant (p = 0,0058) weniger Patienten bei einer frühen Nusinersen-Gabe litten an schwerwiegenden Pneumonien. Zudem dauerte es bei einer frühen Nusinersen-Gabe signifikant (p = 0,0069) länger bis zum Aufreten von schwerwiegenden Pneumonien (Tabelle 4-288, Tabelle 4-289 und Abbildung 4-54).

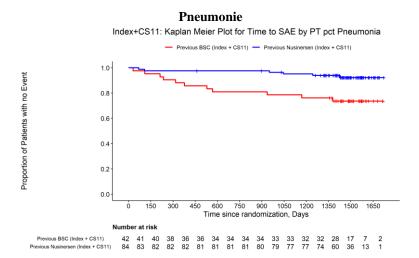


Abbildung 4-54: SHINE-CHERISH (ITT) – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT"

Einzelergebnisse zu Typ 2 SMA- und Typ 3 SMA-Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.15.4 SMA mit späterem Krankheitsbeginn: SMA mit späterem Krankheitsbeginn: CS12-Studie

4.3.2.3.3.15.4.1 CS12: SUEs total

Tabelle 4-290: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen

SHINE CC12	Behandlungsgruppe				
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe				
N ¹	47				
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE					
n (%)	47 (100)				
Ja (%) Nein (%)	34 66				
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie diese abzubrechen.					
· ·	ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Bei 34 % der Patienten trat mindestens 1 SUE auf (Tabelle 4-290).

4.3.2.3.3.15.4.2 CS12: SUEs gemäß SOC

Tabelle 4-291: SHINE-CS12 – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC" – weitere Untersuchungen

CHINE CC14	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N^1	47			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die benach SOC	ei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten			
Infektionen und parasitäre Erkrankunger	1			
n (%)	47 (100)			
Ja (%) Nein (%)	17 83			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingri	iffe bedingte Komplikationen			
n (%)	47 (100)			
Ja (%) Nein (%)	11 89			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und B	Knochenerkrankungen			
n (%)	47 (100)			
Ja (%) Nein (%)	11 89			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustr	raums und Mediastinums			
n (%)	47 (100)			
Ja (%) 6 Nein (%) 94				
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINI diese abzubrechen.	E-Studie teil und 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie			
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der ITT-Population, SUE = schwerwiegende	Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten in der es unerwünschtes Ereignis			

Bei mindestens 5 % der SHINE-CS12 Patienten traten SUEs in den folgenden SOCs auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (11 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6 %) (Tabelle 4-291).

4.3.2.3.3.15.4.3 CS12: SUEs gemäß PT

Tabelle 4-292: SHINE-CS12 – Ergebnisse zu "Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT" – weitere Untersuchungen

CHINE CC12	Behandlungsgruppe			
SHINE-CS12	Frühe Nusinersen-Gabe			
N¹	47			
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens nach PT	5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten			
Post-Lumbalpunktion-Syndrom				
n (%)	47 (100)			
Ja (%) Nein (%)	6 94			
Skoliose				
n (%)	47 (100)			
Ja (%) 6 Nein (%) 94				
¹ 2 Patienten nahmen nicht an der SHINE-Studie teil u diese abzubrechen.	nd 1 Patient entschied sich im Laufe der SHINE-Studie			
ITT = Intention-to-treat, n = Anzahl der Patienten mit ITT-Population, SUE = schwerwiegendes unerwünsch	_			

Bei mindestens 5 % der SHINE-CS12 Patienten traten folgende SUEs nach PT auf: Post-Lumbalpunktion-Syndrom (6 %), sowie Skiolose (6 %) (Tabelle 4-292). Im Gegensatz zur SHINE-CHERISH wurde das Post-Lumbalpunktion-Syndrom explizit berichtet, eine durch die per Lumbalpunktion verabreichte Behandlung von Nusinersen, ein zu erwartende Nebenwirkung. Es traten hierüber hinaus keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen auf.

4.3.2.3.3.15.5 EMBRACE-Studie

4.3.2.3.3.15.5.1 EMBRACE: SUEs total

Tabelle 4-293: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse für "Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE" – weitere Untersuchungen

	Behandlun	gsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-G		Nusinersen-Gabe
SHINE- EMBRACE	Späte Nusinersen- Gabe	Frühe Nusinersen- Gabe	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N^1	7	14	RR OR ARR		ARR
Patienten mit m	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE				
n (%)	7 (100)	14 (100)	1,10	1,47	0,07
Ja (%) Nein (%)	71 29	79 21	[0,639; 1,892] [0,184; 11,718] [-0,326; 0		[-0,326; 0,469] 0,7248

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

ARR = Absolute Risikoreduktion, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-294: SHINE-EMBRACE – Ergebnisse zu "Zeit bis zum SUE" – weitere Untersuchungen

	Behandlui	ngsgruppen	Frühe Nusinersen-Gabe vs.	
SHINE-EMBRACE	Späte Nusinersen-Gabe	Frühe Nusinersen-Gabe	späte Nusinersen-Gabe Hazard Ratio	
N^1	7	14	- [95 %-KI] p-Wert	
Zeit bis zum SUE				
n (%)	5 (71)	11 (79)		
10. Perzentil (Wochen)	2,3	3,3		
25. Perzentil (Wochen)	10,3	9,9	1,04	
50. Perzentil (Wochen) Median [95 %-KI]	64,7 [2,3; NA]	73,8 [5,7; 171,9]	[0,825; 1,305] 0,7534	
75. Perzentil (Wochen)	NA	171,90		
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA		

¹ Ein Patient unter BSC verstarb am Ende der RCT-Phase.

Hazard Ratio wurde mittels Cox Regression mit Behandlung (späte Nusinersen-Gabe, frühe Nusinersen-Gabe) als kategoriale Variable bestimmt und nach Krankheitsdauer bei Screening adjustiert. Die Perzentile wurden aus dem KM-Schätzer bestimmt, wodurch auch zensierte Patienten in die Schätzung einbezogen werden. Somit ist es möglich, dass auch Perzentilen erreicht werden, die über der Ereigniszahl liegen.

ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, RCT = Randomized Controlled Trial, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Stand: 01.12.2020

Es bestand kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-293, Tabelle 4-294 und Abbildung 4-55).

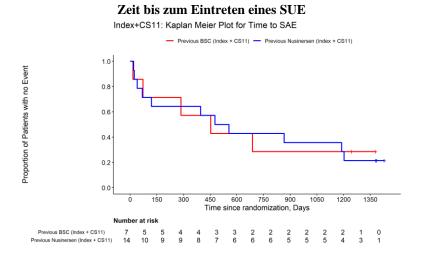


Abbildung 4-55: SHINE-EMBRACE – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum SUE"

4.3.2.3.3.15.5.2 EMBRACE: SUEs gemäß SOC

Keine SUEs gemäß SOC zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.15.5.3 EMBRACE: SUEs gemäß PT

Keine SUEs gemäß PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Die detaillierte Auflistung der Ergebnisse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.4 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.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der Verzerrung durch die Strukturungleichheit der Therapiearme werden Subgruppenanalysen mit Erreichen des finalen Datenschnitts 2023 als aussagekräftig betrachtet und daher innerhalb dieses Modulteils nicht vorgelegt.

4.3.2.3.5 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 4-295: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen ^a		
	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
232SM201 SHINE	ja [74]	ja [64-67]	nein

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 SHINE

Für die Nutzenbewertung von Nusinersen in der Langzeitherapie bei Patienten mit 5q-SMA liegt die noch bis 2023 laufende Phase-III-Extensionsstudie SHINE vor. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie, die der Evidenzstufe Ic laut VerfO des G-BA entspricht. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als hoch eingestuft, da es sich um eine einarmige offene Studie handelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. In den Indexstudien CS3A und ENDEAR wurden Patienten mit infantiler SMA untersucht, in den Indexstudien CHERISH und CS12 Patienten mit später einsetzender SMA. Die Indexstudie EMBRACE war eine Auffangstudie für Patienten, die nicht an ENDEAR oder CHERISH teilnehmen konnten. Insgesamt gingen 292 Patienten der Indexstudien in die Studie SHINE über.

Auch innerhalb der SHINE-Studie ist weiterhin eine Unterscheidung zweier Therapiearme in den Studien SHINE-ENDEAR, SHINE-CHERISH und SHINE-EMBRACE möglich. Es werden daher Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Therapie mit Nusinersen zeigen. Es werden die Ergebnisse einer frühen Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und einer späten Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt. Die Studien CS3A und CS12 stützen die Aussagen, die sich aus den Vergleichen ableiten lassen.

Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

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 – Infantile SMA über Studie SHINE-ENDEAR

Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit infantiler SMA wird durch die vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt – als maßgeblicher Vorteil ist hier die Vermeidung des Todes nach dem Alter von 2 Jahren zu nennen. Es zeigte sich für die ITT Population ein langfristiger Vorteil für eine frühe Nusinersen Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen Gabe. Es liegen signifikante Ergebnisse aus der Dimension Mortalität, Morbidität und Sicherheit gegenüber einer späteren Behandlung vor. Es zeigt sich weiterhin, dass auch eine späte Gabe von Nusinersen mit einer starken Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2 einhergeht.

Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SHINE-ENDEAR [beträchtlicher Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität und Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit] ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen einer frühen Nusinersen-Gabe für Patienten mit infantiler SMA. Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von früher Nusinersen-Therapie gegenüber später Nusinersen-Therapie.

Die natürliche Lebenserwartung von Patienten mit infantiler SMA beträgt lediglich 2 Jahre [8-10]. Eine frühe Nusinersen-Gabe führte langfristig zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer. Bei Betrachtung der Überlebensrate war bei einer frühen Nusinersen-Gabe das relative Risiko zu versterben signifikant niedriger gegenüber einer späten Nusinersen-Gabe.

In der Dimension Morbidität zeigten sich – wie auch schon in der RCT-Phase (siehe Modul 4 A.1) – signifikante Ergebnisse zugunsten von früher Nusinersen-Gabe in der signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden. Eine frühe Nusinersen-Therapie verbessert signifikant und klinisch relevant die motorischen Fähigkeiten – gemessen anhand der HINE-Responder (Subskala 2) und CHOP INTEND-Responder.

In der Dimension Sicherheit konnten weiterhin signifikante Ergebnisse anhand einer Verzögerung von schweren UEs, einer Verringerung und einem verzögerten Auftreten von schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, geringeren Anzahl an Patienten mit milder Rhinitis und einer längeren Zeit bis zur milden Rhinitis, geringeren Anzahl an Patienten mit moderater Dyspnoe und einer längeren Zeit bis zur moderaten Dyspnoe gezeigt werden. Zusätzlich konnte eine geringere Anzahl an Patienten mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz, schweren viralen Infektionen der oberen Atemwege und einer schweren Retention von Bronchialsekret dargestellt werden. Die Ereignisse traten signifikant später auf bei früh mit Nusinersen behandelten Patienten. Die Zeit bis zu einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz war ebenfalls signifikant verlängert. Lediglich schwerwiegende Pneumonien traten signifikant häufiger bei früh mit Nusinersen behandelten Patienten auf. Die gesteigerte Rate an Pneumonien zeigte sich jedoch nicht in den zeitadjustierten Analysen (TTE in Anhang 4-G). Dies steht zusätzlich im Kontrast zu der verringerten Anzahl an Patienten mit

Nusinersen (Spinraza[®])

Pneumonie in der CHERISH-Studie und wird in der weiteren Beobachtung der Patienten innerhalb der SHINE-Studie weiterverfolgt werden können. Demgegenüber steht jedoch das verzögerte Auftreten von schweren viralen Infektionen der oberen Atemwege.

Weiterhin zeigte sich ein geringeres Risiko für Therapieabbrüche aufgrund von UEs und eine Verringerung einer schwerwiegenden Retention von Bronchialsekret, einer schwerwiegender (akuter) respiratorischer Insuffizienz, einer schwerwiegender erniedrigter Sauerstoffsättigung und einer schwerwiegenden viralen Infektionen der oberen Atemwege unter früher Nusinersen-Gabe. Im allgemeinen Sicherheitsprofil von Nusinersen wurden keine spezifischen Sicherheitsbedenken 2017 durch die EMA festgestellt. Dies wird durch die bisher vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt.

Die weitere Beobachtung von 89 Patienten mit infantiler SMA mit einem mittleren Alter beim letzten Besuch der SHINE-ENDEAR von 4 Jahren (1503 Tage, SD: 0,9 Jahre/327,96 Tage) zeigte eindeutige Beweise dafür, dass die Verabreichung von Nusinersen sehr wirksam, sicher und gut verträglich ist und dass auch eine späte Nusinersen-Behandlung positive Effekte erzielt.

4.4.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – SMA mit späterem Krankheitsbeginn über Studie SHINE-CHERISH (ITT)

Neben dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC in der CHERISH-Studie ergibt sich durch die Betrachtung der Ergebnisse der SHINE-Studie in der Zusammenfassung langfristig ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, [geringer Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Lebensqualität und beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit und in keiner Dimension ein geringerer Zusatznutzen] für eine frühe Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Damit zeigte sich in der Gesamtschau eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer frühen Nusinersen-Gabe.

In der Auswertung der SHINE-CHERISH-Studie zeigte sich in der ITT-Population ein Vorteil für eine frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn.

Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit Vorteilen einer frühen Nusinersen-Gabe bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder und Veränderung zu Baseline des HFMSE. Häufigkeit und Zeit bis zu neuen motorischen Meilensteinen pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung des ACEND-Scores (einzelne Domänen), Häufigkeit von Hospitalisierungen, Rate und Zeit bis schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, Rate an Infektionen der oberen Atemwege, Augenerkrankungen, moderaten bzw. moderaten oder schweren unerwünschten Ereignissen bei der Untersuchung und moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems. Nach ca. 1300 Tagen erreichen auch später mit Nusinersen-behandelte Patienten fast das HFMSE- und RULM-Score-Niveau der früher behandelten Patienten. Dies unterstreicht den Vorteil von Nusinersen auch bei später behandelten Patienten. Auch schwerwiegende respiratorische

Ereignisse konnten im Vergleich zu einer BSC-Behandlung in der RCT-Phase der Studie gesenkt werden.

Des Weiteren zeigten sich signifikante Vorteile einer frühen Nusinersen-Therapie bei der Verringerung und Zeit bis zum Auftreten von schweren und schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen. Die Anzahl der schwerwiegenden Pneumonien und die Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Pneumonien war signifikant geringer bzw. verlängert. Auch in den Schweregraden moderat, moderat oder schwer und schwer traten Pneumonien signifikant geringer unter früher Nusinersen-Therapie auf. Dies steht im Kontrast zu der erhöhten Anzahl an Patienten mit Pneumonie (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) in der ENDEAR-Studie und wird in der weiteren Beobachtung der Patienten innerhalb der SHINE-Studie weiterverfolgt werden können. Frühzeitig mit Nusinersen therapierte Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zeigten auch eine verringerte Rate an milden Ekzemen, milden bzw. moderaten oder schweren Infektionen der oberen Atemwege und moderater bzw. moderater oder schwerer Obstipation. Es traten keine Nachteile einer frühzeitigen Nusinersen-Therapie bei diesem Patientenkollektiv auf.

4.4.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Typ 2 SMA über Studie SHINE-CHERISH

Neben dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC in der CHERISH-Studie ergibt sich durch die Betrachtung der Ergebnisse der SHINE-Studie in der Zusammenfassung langfristig ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, [geringer Zusatznutzen in der Dimension Morbidität; nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit und in keiner Dimension ein geringerer Zusatznutzen] für eine frühe Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe für Patienten mit Typ 2 SMA. Damit zeigte sich in der Gesamtschau eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer frühen Nusinersen-Gabe.

In der Auswertung der SHINE-CHERISH-Studie zeigte sich in der Typ 2 SMA-Population ein Vorteil für eine frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe.

Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit mit Vorteilen einer frühen Nusinersen-Gabe bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder und Veränderung zu Baseline des HFMSE. Die Häufigkeit neuer motorischen Meilensteinen pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores, Veränderung des ACEND-Scores (einzelne Domänen), Häufigkeit von Hospitalisierungen, Rate und Zeit bis schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, Rate an (milden) Augenerkrankungen, moderaten bzw. moderaten oder schweren unerwünschten Ereignissen bei der Untersuchung und moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems spiegeln ebenfalls Vorteile einer frühzeitigen Behandlung wider. Des Weiteren zeigten sich signifikante Vorteile einer frühen Nusinersen-Therapie bei der Verringerung und Zeit bis zum Auftreten von schweren und schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen. Die Anzahl moderater bzw. moderater oder schwerer

Pneumonien und die Zeit bis zum Auftreten war signifikant geringer bzw. verlängert. Auch in Obstipation, Nasopharyngitis, Schlafapnoe-Syndrom oder eine Infektion der oberen Atemwege traten seltener auf. Es traten keine Nachteile einer frühzeitigen Nusinersen-Therapie bei diesem Patientenkollektiv auf.

4.4.2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Typ 3 SMA über Studie SHINE-CHERISH

Neben dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nusinersen vs. BSC ergibt sich durch die Betrachtung der Ergebnisse der SHINE-Studie in der Zusammenfassung langfristig, für eine frühe Nusinersen-Gabe [beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität und in keiner Dimension ein geringerer Zusatznutzen] gegenüber später Nusinersen-Gabe ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Typ 3 SMA. Damit zeigte sich in der Gesamtschau eine nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer frühen Nusinersen-Gabe.

In der Auswertung der SHINE-CHERISH-Studie zeigte sich in der Typ 3 SMA-Population ein Vorteil für eine frühe Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe.

Der Zusatznutzen von Nusinersen basiert auf signifikanten Ergebnissen aus den Dimensionen Morbidität mit Vorteilen einer frühen Nusinersen-Gabe bei den Endpunkten Anzahl der HFMSE-Responder, Zeit bis zum HFMSE-Responder und Veränderung zu Baseline des HFMSE. Zeit bis zu neuen motorischen Meilensteinen pro Patient gemäß WHO, Veränderung des RULM-Scores. Es traten keine Nachteile einer frühzeitigen Nusinersen-Therapie bei diesem Patientenkollektiv auf.

4.4.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Patienten der Studie SHINE-CS3A, -CS12 und -EMBRACE

Die drei Studien werden unterstützend dargestellt. Die Studien CS3A und CS12 sind in der Indexphase einarmige Studien und beinhalten demnach keinen Vergleichsarm. Aus der heterogenen Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie findet innerhalb der Modulteile 4 A.1 und 4 A.2 eine Ableitung anhand der Meta-Analyse mit ENDEAR- bzw. CHERISH-Patienten statt. Jeweils eine Teilpopulation der RCT-Phase der EMBRACE-Studie wird in den Modulteilen 4 A.1 (ENDEAR) und 4 A.2 (CHERISH) metaanalytisch untersucht und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, welcher kein abweichendes Ausmaß zeigte.

Die Studien unterstützen die Ergebnisse der Studien SHINE-ENDEAR und SHINE-CHERISH und zeigen ebenfalls die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer langfristen und frühen Nusinersen-Therapie.

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 4-296: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit infantiler SMA (ITT-Population der SHINE-ENDEAR)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ITT, Typ 2 SMA und Typ 3 SMA der SHINE-CHERISH)	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

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.

Nusinersen (Spinraza®)

Die SHINE-Studie zeigt den langfristigen Effekt einer Nusinersen-Therapie sowohl bei Patienten mit infantiler SMA als auch bei Patienten mit später einsetzender SMA.

Direkte vergleichenden Studien liegen für den Vergleich einer frühzeitigen gegenüber einer späteren Nusinersen-Therapie nicht 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Stand: 01.12.2020

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.

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.

Stand: 01.12.2020

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. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht ENDEAR (CS3B).
- 8. Darras, B. T. 2015. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*, 62, 743-66.
- 9. 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.
- 10. 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.
- 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.
- 12. Mercuri, E., Lucibello, S., Perulli, M., Coratti, G., de Sanctis, R., Pera, M. C., Pane, M., Montes, J., de Vivo, D. C., Darras, B. T., Kolb, S. J. & Finkel, R. S. 2020.

- Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 84.
- 13. Biogen Idec Research Limited 2017. Studienprotokoll SHINE (CS11).
- 14. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht CS3A.
- 15. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2018. Studienbericht CHERISH (CS4).
- 16. 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.
- 17. 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.
- 18. Coratti, G., Messina, S., Lucibello, S., Pera, M. C., Montes, J., Pasternak, A., Stat, F. B., Escudero, J. E., Mazzone, E. S. & Mayhew, A. 2020. Clinical variability in spinal muscular atrophy type III. *Annals of neurology*.
- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. 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.
- 22. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2017. Studienbericht CS12.
- 23. 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.
- 24. Biogen Inc. 2019. Studienbericht EMBRACE (232SM202).

- 25. 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.
- 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2016-B-174.
- 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2018-B-262.
- 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2020-B-008.
- 29. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Studienprotokoll ENDEAR.
- 30. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistischer Analyseplan ENDEAR.
- 31. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2014. Studienprotokoll CHERISH.
- 32. Ionis Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistischer Analyseplan CHERISH.
- 33. Biogen Idec Research Limited 2017. Studienprotokoll NURTURE (232SM201).
- 34. Biogen Idec Research Limited 2018. Statistischer Analyseplan NURTURE (232SM201).
- 35. Biogen Idec Research Limited 2017. Statistischer Analyseplan SHINE (CS11).
- 36. Gregoretti, C., Ottonello, G., Chiarini Testa, M. B., Mastella, C., Rava, L., Bignamini, E., Veljkovic, A. & Cutrera, R. 2013. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*, 131, e1509-14.
- 37. Cobben, J. M., Lemmink, H. H., Snoeck, I., Barth, P. A., van der Lee, J. H. & de Visser, M. 2008. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscular disorders: NMD*, 18, 541-4.
- 38. Farrar, M. A., Vucic, S., Johnston, H. M., du Sart, D. & Kiernan, M. C. 2013. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*, 162, 155-9.
- 39. 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.
- 40. 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.

- 41. 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.
- 42. 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.
- 43. 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.
- 44. 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.
- 45. 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.
- 46. 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.
- 47. 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.
- 48. Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F., Mercuri, E. & Group, E. S. W. S. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders: NMD*, 25, 593-602.

- 49. Mazzone, E. S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J. W., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2016. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & nerve*.
- 50. Mazzone, E., Bianco, F., Martinelli, D., Glanzman, A. M., Messina, S., De Sanctis, R., Main, M., Eagle, M., Florence, J., Krosschell, K., Vasco, G., Pelliccioni, M., Lombardo, M., Pane, M., Finkel, R., Muntoni, F., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscular disorders: NMD*, 21, 406-12.
- 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Nusinersen.
- 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.
- 53. 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.
- 54. 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.
- 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.
- 56. 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.
- 57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Vestronidase alfa.

- 58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Velmanase alfa.
- 59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Burosumab.
- 60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Elosulfase alfa.
- 61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Ataluren.
- 62. SMA-Patientenregister-Newsletter 2017. Ausgabe Nr. 07.
- 63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenberwertung Lumacaftor/Ivacaftor [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1401/2016-06-02_AM-RL-XII_Lmacaftor-Ivacaftor_D-204_Addendum.pdf.
- 64. clinicaltrials.gov Registereintrag 2015. Nct02594124: A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124.
- 65. ICTRP Registereintrag 2015. An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous ISIS 396443 studies. *NCT02594124*. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124.
- 66. ICTRP Registereintrag 2015. Euctr2015-001870-16-De: An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous ISIS 396443 studies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2015-001870-16.
- 67. EU-CTR Registereintrag 2016. 2015-001870-16: An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2019-002663-10.
- 68. Biogen GmbH 2017. Dossier zum Wirkstoff Nusinersen, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294).
- 69. 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.

- 70. Biogen Idec Research Limited 2018. Studienbericht SHINE (CS11).
- 71. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. 2015. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*, 51, 157-67.
- 72. Elsheikh, B., King, W., Peng, J., Swoboda, K. J., Reyna, S. P., LaSalle, B., Prior, T. W., Arnold, W. D., Kissel, J. T. & Kolb, S. J. 2020. Outcome measures in a cohort of ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*, 61, 187-91.
- 73. Biogen 2017. SIX MINUTE WALK TEST: Manual of Procedures, Biogen Nusinersen Program.
- 74. Biogen Idec Ltd 2019. Studienbericht NURTURE (232SM201).

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			
Datun	n der Suche	07.11.2016			
Zeitse	gment	1974 to 2016 November 04			
Suchfi	ilter	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	Nusine	rsen.af.	311			
` 1		za or "ISIS 396443" or "ISIS-SMN" or "IONIS-SMN" 058).af.	86			
#6	#1 or #2	2 325				

Datenbanknam	e Cochrane Library	Cochrane Library			
Suchoberfläche	e Cochrane Library	Cochrane Library			
Datum der Suc	he 15.09.2020	15.09.2020			
Zeitsegment	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung			
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	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

Datenbanknam	e EMBASE					
Suchoberfläche	e EMBASE	EMBASE				
Datum der Suc	he 15.09.2020	15.09.2020				
Zeitsegment	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung				
Suchfilter	Keine Einschränkung	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
	Intervention Nucleone OD Sciences "ISIS 206442" OD "ISIS SMN" OD "IONIS
Suchstrategie	Intervention: Nusinersen OR Spinraza "ISIS 396443" OR "ISIS-SMN" OR "IONIS-SMN" OR BIIB058 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)

Nusinersen (Spinraza[®])

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

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

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	Titel	Jahr	<u>Link</u>	Einschluss- kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss- kriterium erfüllt
Clinicaltri	als.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/NCT01494 701	A6
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/NCT01703 988	A6
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/NCT01780 246	A6

Nusinersen (Spinraza[®])

		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/NCT01839 656	A4
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/NCT02292 537	A5, A6
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/NCT02052 791	A5
7	Nct02193074	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy	2014	https://ClinicalTrials. gov/show/NCT02193 074	A5, A6
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/NCT02386 553	A1
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/NCT02462 759	A4
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/NCT02594 124	Einge- schlossen SHINE
11	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://ClinicalTrials. gov/show/NCT04089 566	A8
12	Nct04488133	A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec-xioi	2021	https://ClinicalTrials. gov/show/NCT04488 133	A1

	137 01070074	T	• • • •	T	1
13	Nct04050852	Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments	2019	https://ClinicalTrials. 60v/show/NCT04050 852	A6
14	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://ClinicalTrials. gov/show/NCT04159 987	A1
EU-CT	R				
1	2014-002098-	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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2014 -002098-12	A1
2	2014-003657-	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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2014 -003657-33	A5
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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2015 -001870-16	Einge- schlossen: SHINE
4	2019-002663-	Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2020	https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2019 -002663-10	A8
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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2014 -001947-18	A5, A6
6	2017-000327-27	An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients	2017	https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2017 -000327-27	A6

		With Crinal Museuler	1		T
		With Spinal Muscular Atrophy			
7	2017-000621-	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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2017 -000621-12	A5
8	2013-004422- 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		2014	https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2013 -004422-29	A5, A6
9	2016-004184-39	Infantile-onset Spinal Mus An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmaco dynamics of Ro7034067 in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy	2017	https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2016 -00A54184-39	A2
10	2014-002053-	An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy	2014	https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2014 -002053-19	A2
11	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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2018 -004383-65	A2
ICTRP					
1	Nct01494701	An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	2011	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT014947 01	A6
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.g ov/show/NCT017039 88	A6
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.g ov/show/NCT017802 46	A5

		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.g ov/show/NCT018396 56	A5
5	Nct02052791 An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10		2014	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT020527 91	A5
6	Nct02193074	Nct02193074 A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy		https://clinicaltrials.g ov/show/NCT021930 74	A5, A6
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.g ov/show/NCT022925 37	A5, A6
8	Nct02594124	A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies.	2015	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT025941 24	Einge- schlossen: SHINE
9	Nct02386553			https://clinicaltrials.g ov/show/NCT023865 53	A1
10	Nct04089566	Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT040895 66	A8
11	Nct04317794	Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium)	2020	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT043177 94	A5
12	Nct04488133	A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec-xioi	2020	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT044881 33	A1

		T		T	1
13	Nct04419233	Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection	2020	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT044192 33	A5
14	Nct04404764	Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study	2020	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT044047 64	A5
15	Drks00015702	Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen	2018	http://www.drks.de/D RKS00015702	A5
16			2017	http://www.drks.de/D RKS00011547	A5
17	Nct03878030	Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy	2019	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT038780 30	A8
18	Nct04050852 Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments		2019	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT040508 52	A6
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.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2014 -003657-33	A5
20	Euctr2015- 001870-16-De	Euctr2015- 001870-16-De An extension study for patients with Spinal Muscular Atrophy who participated to the previous		https://www.clinicaltr ialsregister.eu/ctr- search/search?query= eudract_number:2015 -001870-16	Einge- schlossen: SHINE
21	Jprn- Umin0000339 35 Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function		2018	https://upload.umin.a c.jp/cgi-open- bin/ctr_e/ctr_view.cgi ?recptno=R00003862	A5
22	Nct03709784	784 Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy		https://clinicaltrials.g ov/show/NCT037097 84	A5
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.jma cct.med.or.jp/jmactr/ App/JMACTRE02_0 4/JMACTRE02_04.a spx?kbn=3&	A7
24	Nct04159987	Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA®	2019	https://clinicaltrials.g ov/show/NCT041599 87	

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/D RKS00009141	A5, A6
26	Drks00015842	Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy	2019	http://www.drks.de/D RKS00015842	A5

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 4-297 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 4-297 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Tabelle 4-297 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHINE

SHINE	Ε	
Itema	Charakteristikum	
Titel u	nd Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen bei 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.
Einleit	ung	
2	Hintergrund	Die SHINE-Studie ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von 12 mg Nusinersen seit der Implementierung der Protokollversion 6. 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.

SHINE	Σ	
Itema	Charakteristikum	
		21-tägige Screeningperiode vor der ersten Dosis
		58-monatige Behandlungsperiode intrathekale Lumbalpunktion, 12 mg Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183, 302, 421, 540, 659,778, 897, 1016, 1135, 1254, 1373, 1492, 1611, 1730 ± 7 Tage
		3-monatiger Follow-up bis Studientag 1820 oder vorzeitige Beendigung 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). Der 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 2023. Behandlungsstart war der 20. Mai 2015. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 27. August 2019.
Metho	den	
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 <i>SMN2</i> -Kopien,
		5. CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline,
		6. Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach

SHINE	E		
Itema	Charakteristikum		
		Einschätzung des Prüfarztes,	
		 Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3 Basis landesspezifischer Richtlinier 	
		8. Schwangerschaftsdauer zwischen 3 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bei Zwillingen	
		 Fähigkeit, alle Untersuchungen, Me Studienbesuche vollständig zu abso Vorliegen einer angemessenen psyd Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patient Einschätzung des Prüfarztes. 	olvieren, sowie chosozialen
		Ausschlusskriterien:	
		 Hypoxämie (Sauerstoffsättigung waschlafend < 96 % Sauerstoffsättigung Beatmung oder mit Beatmung. In F > 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 schlafend ohne Beatmung oder mit 	ng ohne Iöhen 2 % wach oder
		 Anzeichen oder Symptome von SM Screening oder unmittelbar vor der (Tag 1), die nach Einschätzung des auf SMA hindeuten, 	1. Dosis
		 Vorliegen einer unbehandelten ode behandelten aktiven Infektion, weld systemische antivirale oder antimik Therapie zu jeglichem Zeitpunkt w Screenings erfordert, 	che eine robielle
		 Erkrankung des Gehirns oder des L eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören wür 	
		 Vorliegen eines implantierten Shun Drainage von Liquor oder eines im ZNS-Katheters, 	
		 Vorgeschichte von bakterieller Mei viraler Enzephalitis, 	ningitis oder
		 Klinisch relevante Anomalien bei h Parametern oder Parametern der kli Chemie bei Screening, welche den Einschätzung des Prüfarztes ungeei Studieneinschluss machen würden, 	nischen Patienten nach
		Behandlung mit einem zur Behandl nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzo Natriumphenylbutyrat, Valproat, H etc.), einem biologischen Wirkstoff Medizinprodukt innerhalb von 30 T Screening oder zu jedem Zeitpunkt Studie; jegliche Vorbehandlung mi	l, Carnitin, ydroxyharnstoff oder einem Tagen vor dem während der

SHINE		
Itema	Charakteristikum	
		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 n\u00e4her bezeichnete Gr\u00fcnde, die nach Einsch\u00e4tzung des Pr\u00fcfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht m\u00f6glich 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.

SHINE	E	
Itema	Charakteristikum	
		Die bestmöglichste Einstichstelle für die Nadel war der L3/L4-Raum. Es konnte ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden. 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) Überlebensrate, Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE-Responder (Subskala 2), Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO, Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND, Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang). Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: UE und SUE Klinische Laborparameter, EKG, Vitalzeichen Neurologische Untersuchungen Pharmakokinetische Endpunkte: Nusinersenspiegel im Liquor, Nusinersenspiegel im Plasma.
		Zusätzliche Endpunkte:

SHINE	E	
Itema	Charakteristikum	
		15. Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP,
		 Veränderung im Vergleich zu Baseline im 6- Minuten Gehtest [6-minute Walk Test (6MWT)]
		17. Veränderung im Vergleich zu Baseline PDMS-2
		18. Respiratorische Ereignisse: Infektionen der Atemwege, Hospitalisierungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen, nicht invasive und invasive Beatmung, Sauerstoffsättigung,
		19. Anteil der Patienten, die eine thorakoabdominale Asynchronie entwickeln, gemessen mittels Atmungs-Plethysmography
		20. Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie),
		21. 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.
		23. Veränderung zu Baseline von kognitiven Bewertungen
		24. Veränderung zu Baseline und Aufrechterhaltung der Körperzusammensetzung und Knochendichte (gemessen durch Röntgenabsorptionsmessung)
		25. Anteil von Patienten, die Symptome einer Dysphagie entwickeln
		26. Veränderung zu Baseline in Lebensqualitätsfragebögen
7	Fallzahlbestimmung (falls zutreffend Interimsanalysen und Abbruchregelungen)	Es wurde keine formalen Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt.
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelte. Alle Patienten erhielten Nusinersen.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelte.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:
		 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

SHINI	Ε	
Itema	Charakteristikum	
		 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.
		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,

SHINE			
Itema	Charakteristikum		
		•	Basis der Analyse stellt die ITT dar.
		3.7.11	A LOND TO A WING
		Meilen	steine 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 (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	INTERIO
		• CHOP	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.

SHINE	Ε	
Itema	Charakteristikum	
		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 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

SHINE		
Item ^a	Charakteristikum	
		Vinigal manifesta SMA
		 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 ≥ 2Gewichtsperzentilen 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.
		СМАР
		 Veränderung des CMAP am Ulnar Nerv im 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

SHINE	E	
Itema	Charakteristikum	
		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
		1. Inzidenz der SUEs vor der Behandlung und SUEs.
		UEs, die zu Therapieabbruch führten
		 Inzidenz der UEs, die zu Therapieabbruch führten. Tod
		3. Inzidenz der UEs, die zum Tod führten.
		Neurologische Untersuchungen (anhand Subskala 1 und 3 des HINE)
		4. Veränderung im Vergleich zu Baseline.
Result	ate	
12	Patientenfluss (inklusive Flowchart	Es wurden 30 Patienten gescreent.
	zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	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 Tag 421-Bewertung, 22 Patienten eine Tag 540-Bewertung, 16 Patienten eine Tag 700-Bewertung 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 des vorgelegten CSR (Datenschnitt der vorgelegten Daten innerhalb der Nutzenbewertung: 27. August 2019; ein CSR wird für

SHINE			
Itema	Charakteristikum		
		Januar 2021 erwartet)	
		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 eine nichtrandomisierte Studie handelt.	es sich um
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Für die Auswertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Paausgewertet:	tientenzahlen
		Behandlungsgruppe	Patienten- anzahl
		Gruppe 1A: erhielten Scheinintervention in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	24
		Gruppe 1B: erhielten Nusinersen in ENDEAR, Nusinersen in SHINE	65
		Gruppe 2A: erhielten Scheinintervention in CHERISH, Nusinersen in SHINE	42
		Gruppe 2B: erhielten Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in SHINE	83
		Gruppe 3: erhielten Nusinersen in CS12, Nusinersen in SHINE	45
		Gruppe 4: erhielten Nusinersen in CS3A, Nusinersen in SHINE	13
		Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE	20
		Total	292

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.

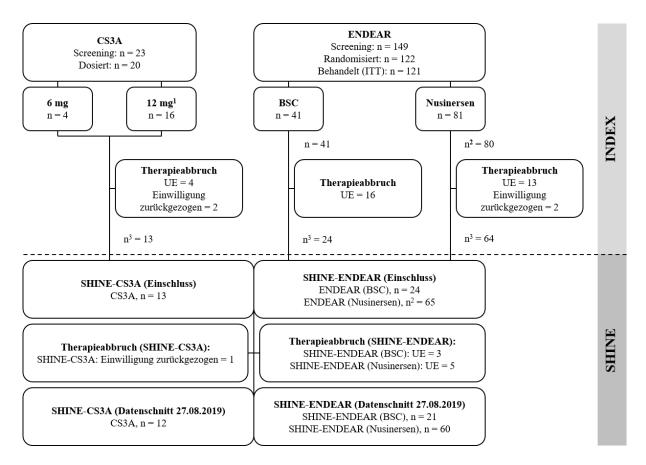


Abbildung 4-56: Patientenfluss der Studie ENDEAR und CS3A (Index + SHINE)

¹6 mg und 12 mg stellen die Aufdosierung dar. Erhaltungsdosis war jeweils 12 mg

² 1 Patient wurde randomisiert jedoch nicht in der Studie ENDEAR dosiert, jedoch in SHINE wieder eingeschlossen und dosiert

³ je 1 Patient entschied sich nicht an der Studie SHINE teilzunehmen

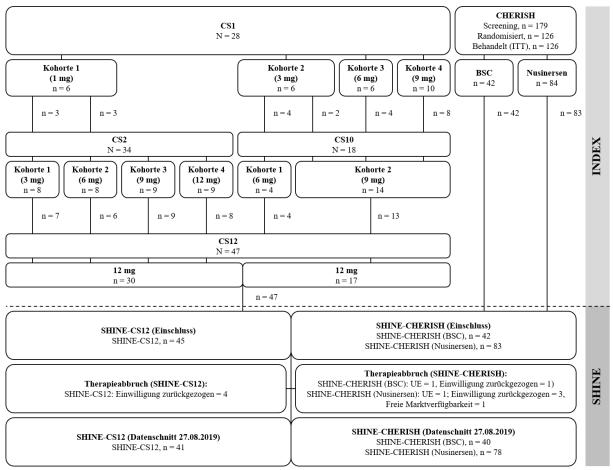


Abbildung 4-57: Patientenfluss der Studie CHERISH und CS12 (Index + SHINE)

¹ Während oder nach Abschluss der Studien CS1 oder CS2 waren die Gründe für einen Therapieabbruch wie folgt: Einwilligung zurückgezogen (n = 9), Prüfarzt Entscheidung (n = 1), Anderer Grund (n = 1). Nach Abschluss der Studie CHERISH entschloss sich ein Patient nicht an der Studie SHINE teilzunehmen.

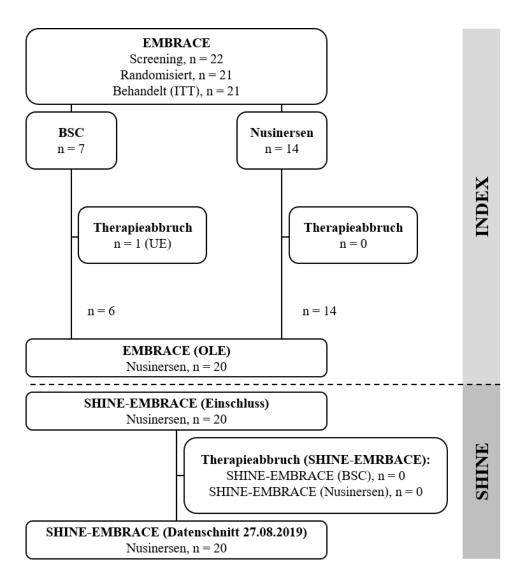


Abbildung 4-58: Patientenfluss der Studie EMBRACE (Index + SHINE)

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.

Nusinersen (Spinraza[®])

Tabelle 4-298 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHINE

Studie: SHINE (CS5)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

A
В
С
D
E
nisierte Studien
randomisierte Studien
Zuteilung in Gruppen.
gung der Randomisierungssequenz
gung der Kandonnsierungssequenz
oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
arallelität der Gruppen
oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Zuteilung in Gruppen, welche
t l

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A.4

	Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
-	
	fung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für
rando	misierte Studien durchzuführen):
☐ nic	drig hoch
Be	gründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

ndpui	nkt: Tod		
5.	Verblindung o	der Endpunkter	heber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; <u>obl</u>	ligate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	ich um eine offe	ne Studie.
6.	Adäquate Um	setzung des ITT	Γ-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fa	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
7.	Ergebnisunab	hängige Berich	terstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fa	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
8.	Keine sonstige	en (endnunktsne	ezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
0.	⊠ ja	nein	zzmschen) Aspekte, die zu verzerrungen funren kommen
	-	_	lle noin abligate Pegriindung für die Einstufung.
	Aligaben zi	um Kriterium; ia	lls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspotei udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ihren):
	niedrig	□ h	och
	Begründung für	die Einstufung:	
_			
_			

Endpunkt: Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Verblindung der Endpunkterheber			
☐ ja	unklar	⊠ nein	
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:			
Es handelt sich um eine offene Studie.			
däquate Ums	setzung des ITT-	Prinzips	
⊠ ja	unklar	nein nein	
Angaben zu	ım Kriterium; fall	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
roehnisunah	hängige Rerichts	erstattung dieses Endnunkts alleine	
	_	nein	
	_	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
Keine sonstige	n (endpunktspez	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können	
⊠ ja	nein		
Angaben zu	ım Kriterium; fall	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:	
		zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für nren):	
_			
_	_		
<i>5</i>			
t (Angaben zu Es handelt si däquate Ums ja Angaben zu rgebnisunabi ja Angaben zu eine sonstige ja Angaben zu ufung des Vomisierte Stuniedrig	Angaben zum Kriterium; obli Es handelt sich um eine offen däquate Umsetzung des ITT- ja	

Endpunkt: HINE-(Subskala 2)

1.	Verblindung o	der Endpunkterh	eber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; oblig	gate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	ich um eine offen	e Studie.
2	A dë quoto IIm	actauna des ITT	Duinging
2.	Adaquate Um	setzung des ITT-	Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	s unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	T Z •	(1 14	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
4.	Keine sonstige	en (enapunktspez	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben z	um Kriterium; fall	s nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspotenz udien durchzufüh	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für nren):
	niedrig	☐ ho	ch.
			CII
	Begründung für	die Einstufung:	
_			

Endpunkt: CHOP INTEND 1. Verblindung der Endpunkterheber unklar | nein ∏ja Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ⊠ ja unklar 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:

ıpuı	iki: HFMSE		
5.	Verblindung o	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	ich um eine offen	e Studie.
6.	Adäquate Um	setzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	ls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
7.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein
	Angaben z	um Kriterium; fall	ls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
8.	Keine sonstige	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein	
	Angaben z	um Kriterium; fall	ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	niedrig		och
		die Einstufung:	
_			
_			

1. Verblindung der Endpunkterheber ja	dpur	nkt: RULM		
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie.	1.	Verblindung	der Endpunkter	heber
Es handelt sich um eine offene Studie. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja		☐ ja	unklar unklar	⊠ nein
2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja		Angaben zu	m Kriterium; obl	ligate Begründung für die Einstufung:
		Es handelt s	ich um eine offer	ne Studie.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	2.	Adäquate Um	setzung des ITT	T-Prinzips
3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja		⊠ ja	unklar	nein nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:		Angaben z	um Kriterium; fal	lls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können				
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können				
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja	3.	Ergebnisunab	hängige Bericht	terstattung dieses Endpunkts alleine
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja		⊠ ja	unklar unklar	nein nein
		Angaben z	um Kriterium; fal	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	1	Kaina conctig	an (andnunktena	ozifischen) Asnekte die zu Verzerrungen führen können
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch	7.		_	zansenen) Aspekte, die zu verzerrungen funten kommen
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):				lls nein obligate Begründung für die Einstufung
randomisierte Studien durchzuführen): □ niedrig □ hoch				and morn, <u>accepture</u> 2 vg. amoung fair one 2 moourang.
randomisierte Studien durchzuführen): □ niedrig □ hoch				
☐ niedrig ☐ hoch				
	rai			
Begründung für die Einstufung:				och
		Begründung für	die Einstufung:	

ndpun	ıkt: 6MWT		
5.	Verblindung o	der Endpunkter	heber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; obl	ligate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	ich um eine offer	ne Studie.
6.	Adäquate Um	setzung des ITT	T-Prinzips
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
7.	Ergebnisunab	hängige Bericht	terstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	nein nein
	Angaben zu	um Kriterium; fal	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
8.	Keine sanstige	en (endnunktsne	ezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
0.	⊠ ja	nein	zansenen) Aspekte, die zu verzerrungen funten konnen
			lls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
			Bogrunding für die Emstarding.
		erzerrungspoter udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ihren):
ĺ	niedrig	h	och
	Begründung für	die Einstufung:	
_			

Endpunkt: Motorische Meilensteine gemäß WHO

1.	Verblindung d	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	m Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	ich um eine offen	e Studie.
2.	Adäquate Um	setzung des ITT-	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben zu	um Kriterium; fall	ls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunab	hängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein
	Angaben zu	um Kriterium; fall	ls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstige	en (endpunktsper	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben zu	um Kriterium; fall	ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Ei ra	instufung des Vo indomisierte Stu	erzerrungspoten ıdien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	niedrig	☐ ho	och
	Begründung für	die Einstufung:	
-			

dpur	nkt: ACEND		
1.	Verblindung	der Endpunkter	heber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obl</u>	ligate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	sich um eine offer	ne Studie.
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT	Γ-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ills unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunal	ohängige Bericht	terstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar unklar	☐ nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ılls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstig	en (endpunktspe	ezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ılls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspoter udien durchzufü	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ihren):
	niedrig	☐ h e	noch
	Begründung fü	r die Einstufung:	
_			

Endpunkt: (Schwerwiegende) unerwünscht Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Hospitalisierungen, schwerwiegende respiratorische Ereignisse

1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt s	sich um eine offen	e Studie.
2.	Adäquate Um	nsetzung des ITT	-Prinzips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunal	ohängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstig	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	nein nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
T72		·	riala dan Engahaisaa daa Enduumbta (ansaablia0liab fiin
ra	nsturung des v ndomisierte St	erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	niedrig	☐ ho	och
	Begründung für	r 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).

гениен (А. енаринкиоетдтецена, Б. енаринкізрегіліѕст).	
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 zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn e alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nir randomisierte Studien nicht vorgenommen werden. → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien 	eine
Angaben zum Kriterium:	
1. <u>für randomisierte Studien:</u>	
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	
ja : Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz is beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).	st
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:	
<u>für nicht randomisierte Studien:</u>	
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:	

	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, 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:
ïiı	r nicht randomisierte Studien:
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevan Faktoren
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen daf 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.
	Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den
	Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.
Ve	Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.
	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:
Pa	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: erblindung von Patienten und behandelnden Personen

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:
	stufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für domisierte Studien durchzuführen):
Bev	Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen vertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
	niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese punktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

• 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 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.

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.