

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	58
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	59
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	59
4.2.5.2.2.1 Mortalität	60
4.2.5.2.2.2 Morbidität	63
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	69
4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)	70
4.2.5.3 Meta-Analysen	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	89
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	93
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	95
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	96
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	96
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	96
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	96
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	97
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	97
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	100
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	100
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	100
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	100
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	101
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	102
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	102
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	107
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	110
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	113
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	119
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	119
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	144
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.1	Tod oder dauerhafte Beatmung – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.2	Gesamtmortalität (Teilendpunkt des ereignisfreien Überlebens) – weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.3	Dauerhafte Beatmung (Teilendpunkt des ereignisfreien Überlebens) – weitere Untersuchungen.....	175
4.3.2.3.3.4	Erreichen von motorischen Meilensteinen – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.5	CHOP INTEND – weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.3.3.6	Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen	229

4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	234
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	301
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	302
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	302
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	305
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	318
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	318
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	318
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	319
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	320
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	320
4.6	Referenzliste.....	321
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		334
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		342
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		346
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		349
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		376
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		441
Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisdarstellung		504

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	27
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304	36
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	49
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec.....	60
Tabelle 4-6: Überleben (kein Eintreten des Todes) von Patienten mit SMA Typ 1 nach [32]	61
Tabelle 4-7: Abweichende Operationalisierung der ventilatorischen Komponente (dauerhafte Beatmung) des Überlebensendpunkts in Vergleichsstudien	62
Tabelle 4-8: WHO Meilensteine (WHO Multicentre Growth Reference Study) [47, 48]	64
Tabelle 4-9: Motorische Meilensteine, Definitionen nach Bayley Scale (ausgewählte Items).....	66
Tabelle 4-10: Morbidität – Im indirekten Vergleich berücksichtigte patientenrelevante Endpunkte.....	69
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	91
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	94
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	95
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	97
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	98
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	99
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	101
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	102
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	102
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht oder nur teilweise für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.....	107
Tabelle 4-37: Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden	110
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	111
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	114
Tabelle 4-40: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	123
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	128
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – laufende Studien und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die kein abschließender klinischer Studienbericht vorliegt (Stand 11. Juni 2020).....	131
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	133
Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	146
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-51: „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – Ergebnisse zum Überleben aus CL-303, CL-302 und CL-101	151
Tabelle 4-52: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.....	152
Tabelle 4-53: Liste der Patienten ohne Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung	157
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen	160
Tabelle 4-55: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zum Überleben aus LT-001	160
Tabelle 4-56: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zum Überleben aus CL-304.....	161
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen	163
Tabelle 4-58: Finale Datenschnitte – Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-303, CL-302 und CL-101	164
Tabelle 4-59: „Zeit bis zum Tod“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.....	166
Tabelle 4-60: Liste der Patienten ohne Ereignis (Tod) der Studien CL-303 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung	170
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesamtmortalität – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen	173

Tabelle 4-62: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus LT-001	173
Tabelle 4-63: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304.....	174
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Dauerhafte Beatmung“ – weitere Untersuchungen	175
Tabelle 4-65: Finale Datenschnitte – Ergebnisse zu „dauerhafte Beatmung“ aus CL-303, CL-302 und CL-101	177
Tabelle 4-66: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich	178
Tabelle 4-67: Liste der Patienten ohne Ereignis (dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung.....	182
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Dauerhafte Beatmung“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen.....	185
Tabelle 4-69: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus LT-001.....	185
Tabelle 4-70: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus CL-304	186
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-72: Erreichte Meilensteine der Patienten in CL-303, CL-302 und CL-101 (finale Datenschnitte 12. Dezember 2019, 16. November 2020 bzw. 14. Dezember 2017)...	191
Tabelle 4-73: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-303.....	192
Tabelle 4-74: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-302.....	192
Tabelle 4-75: „Kopfkontrolle“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	194
Tabelle 4-76: „Kopfkontrolle“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	194
Tabelle 4-77: „Kopfkontrolle“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich	195
Tabelle 4-78: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-101 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	195
Tabelle 4-79: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	196
Tabelle 4-80: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	196
Tabelle 4-81: „Freies Sitzen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich	197
Tabelle 4-82: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-101 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	197

Tabelle 4-83: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	198
Tabelle 4-84: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich.....	198
Tabelle 4-85: „Freies Gehen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich....	199
Tabelle 4-86: „Freies Sitzen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich	199
Tabelle 4-87: „Freies Gehen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich	200
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen.....	201
Tabelle 4-89: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 in LT-001(aktuell zum 11. Juni 2020).....	202
Tabelle 4-90: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) bis zum 11. Juni 2020	203
Tabelle 4-91: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 2 (CL-304) bis zum 11. Juni 2020	204
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-93: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303.....	207
Tabelle 4-94: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303.....	208
Tabelle 4-95: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-303	209
Tabelle 4-96: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-303.....	210
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-303 – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-98: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-302.....	211
Tabelle 4-99: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-302.....	212
Tabelle 4-100: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-302	212
Tabelle 4-101: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-302	214
Tabelle 4-102: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-302 – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-103: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Werte über die Zeit – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-104: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (MMRM) – weitere Untersuchungen (Studienende, 24 Monate nach Gentransfer).....	215
Tabelle 4-105: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-101 – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-106: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 40 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen.....	217

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 50 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-108: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 60 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-109: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Ausgangswerte Nusinersen-Studien	218
Tabelle 4-110: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-101 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	219
Tabelle 4-111: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-302 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	219
Tabelle 4-112: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-303 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	220
Tabelle 4-113: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich.....	221
Tabelle 4-114: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-101 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	221
Tabelle 4-115: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-302 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	222
Tabelle 4-116: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-303 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	223
Tabelle 4-117: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den gepoolten Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE – Historischer Vergleich.....	224
Tabelle 4-118: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen laufende Studien.....	225
Tabelle 4-119: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 11. Juni 2020).....	226
Tabelle 4-120: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 11. Juni 2020)	226
Tabelle 4-121: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-304 bis zum 11. Juni 2020	227
Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen ...	229
Tabelle 4-123: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-303 – weitere Untersuchungen	230
Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-302 – weitere Untersuchungen	230
Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Hospitalisierungen über die gesamte Studiendauer der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen	230
Tabelle 4-126: „Jährliche Hospitalisierungsrate“ – Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich	232
Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – weitere Untersuchungen.....	234

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen.....	236
Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-303 – weitere Untersuchungen	237
Tabelle 4-130: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-131: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen.....	240
Tabelle 4-132: Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad, CL-303 – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-133: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-134: Unerwünschten Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen.....	244
Tabelle 4-135: Unerwünschten Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, CL-302 – weitere Untersuchungen.....	244
Tabelle 4-136: Unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-138: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4) in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen.....	248
Tabelle 4-139: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-140: Unerwünschten Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-141: Unerwünschte Ereignisse in ≥ 2 Patienten in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4-142: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen.....	253
Tabelle 4-143: Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4 in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen	254
Tabelle 4-144: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-145: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen	257
Tabelle 4-146: Effektschätzer für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich.....	260

Tabelle 4-147: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich.....	261
Tabelle 4-148: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	268
Tabelle 4-149: Effektschätzer für „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	286
Tabelle 4-150: Effektschätzer für „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	289
Tabelle 4-151: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen	295
Tabelle 4-152: Mittlere Zeit seit Behandlung der Patienten zum 11. Juni 2020 in LT-001 ..	296
Tabelle 4-153: Unerwünschte Ereignisse in LT-001 bis zum 11. Juni 2020 (Übersicht).....	296
Tabelle 4-154: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LT-001, Kohorte 2 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen	297
Tabelle 4-155: Unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 bis zum 11. Juni 2020.....	298
Tabelle 4-156: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-304 – weitere Untersuchungen	298
Tabelle 4-157: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-158: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SOC-Ebene in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen	300
Tabelle 4-159: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen	300
Tabelle 4-160: Liste der eingeschlossenen Studien	302
Tabelle 4-161: Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	311
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304.	316
Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	318
Tabelle 4-164: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	335
Tabelle 4-165: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	336
Tabelle 4-166: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	337

Tabelle 4-167: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	339
Tabelle 4-168: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	340
Tabelle 4-169: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	341
Tabelle 4-170: Suchstrategie in clinical.trials.gov (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	342
Tabelle 4-171: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	343
Tabelle 4-172: Suchstrategie in WHO ICTRP (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	343
Tabelle 4-173: Suchstrategie in clinical.trials.gov (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	344
Tabelle 4-174: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	344
Tabelle 4-175: Suchstrategie in WHO ICTRP (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	344
Tabelle 4-176: Suchstrategie in EMA Clinical Data (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	345
Tabelle 4-177: Suchstrategie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	345
Tabelle 4-178: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)	346
Tabelle 4-179: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)	349
Tabelle 4-180: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)	355
Tabelle 4-181: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)	357
Tabelle 4-182: Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)	362
Tabelle 4-183: Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)	368
Tabelle 4-184: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)	370
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	376
Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-101 (START), LT-001 (long-term extension), nach CONSORT	378
Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-303 (STR1VE-US) .	386
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-302 (STR1VE-EU) .	394
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-304 (SPR1NT)	401
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (aus [2, 41]) .	410
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHINE [5]	422

Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CS3A [5, 64, 106].....	433
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-303.....	442
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-302.....	451
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-101 und Langzeit-Follow-Up (LT-001).....	460
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR.....	469
Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHINE	478
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CS3A	487
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die laufende Phase-III-Studie	494
Tabelle 4-200: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 - Gesamtmortalität.....	504
Tabelle 4-201: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung).....	504
Tabelle 4-202: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung.....	504
Tabelle 4-203: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen	505
Tabelle 4-204: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen.....	505
Tabelle 4-205: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle	505
Tabelle 4-206: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder.....	505
Tabelle 4-207: Subgruppe Alter bei Dosierung < 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND Veränderung zu Baseline.....	505
Tabelle 4-208: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	506
Tabelle 4-209: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	506
Tabelle 4-210: Subgruppe Alter bei Dosierung (≥ 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität	506
Tabelle 4-211: Subgruppe Alter bei Dosierung (≥ 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung).....	506
Tabelle 4-212: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung.....	506

Tabelle 4-213: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen	507
Tabelle 4-214: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monat der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen.....	507
Tabelle 4-215: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle	507
Tabelle 4-216: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder.....	507
Tabelle 4-217: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND Veränderung zu Baseline.....	508
Tabelle 4-218: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	508
Tabelle 4-219: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	508
Tabelle 4-220: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität.....	508
Tabelle 4-221: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	508
Tabelle 4-222: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung	509
Tabelle 4-223: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen.....	509
Tabelle 4-224: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen	509
Tabelle 4-225: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle.....	509
Tabelle 4-226: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder	509
Tabelle 4-227: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	510
Tabelle 4-228: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	510
Tabelle 4-229: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	510
Tabelle 4-230: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität.....	510
Tabelle 4-231: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	510
Tabelle 4-232: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung	511

Tabelle 4-233: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen.....	511
Tabelle 4-234: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen	511
Tabelle 4-235: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle.....	511
Tabelle 4-236: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder	512
Tabelle 4-237: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	512
Tabelle 4-238: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	512
Tabelle 4-239: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	512
Tabelle 4-240: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität.....	512
Tabelle 4-241: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	513
Tabelle 4-242: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung	513
Tabelle 4-243: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen.....	513
Tabelle 4-244: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen	513
Tabelle 4-245: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle.....	513
Tabelle 4-246: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder	514
Tabelle 4-247: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	514
Tabelle 4-248: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	514
Tabelle 4-249: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	514
Tabelle 4-250: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität.....	515
Tabelle 4-251: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	515

Tabelle 4-252: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung	515
Tabelle 4-253: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen.....	515
Tabelle 4-254: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen	515
Tabelle 4-255: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle.....	516
Tabelle 4-256: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder	516
Tabelle 4-257: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	516
Tabelle 4-258: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	516
Tabelle 4-259: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	516
Tabelle 4-260: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität	517
Tabelle 4-261: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung).....	517
Tabelle 4-262: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung.....	517
Tabelle 4-263: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen	517
Tabelle 4-264: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen.....	517
Tabelle 4-265: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle	518
Tabelle 4-266: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder.....	518
Tabelle 4-267: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	518
Tabelle 4-268: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	518
Tabelle 4-269: Subgruppe Krankheitsdauer ($\leq$ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	518
Tabelle 4-270: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität	519
Tabelle 4-271: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung).....	519

Tabelle 4-272: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung.....	519
Tabelle 4-273: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen	519
Tabelle 4-274: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen.....	519
Tabelle 4-275: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle	520
Tabelle 4-276: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder.....	520
Tabelle 4-277: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline	520
Tabelle 4-278: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit nicht signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	521
Tabelle 4-279: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit nicht signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich	744
Tabelle 4-280: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	805
Tabelle 4-281: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	805
Tabelle 4-282: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	806
Tabelle 4-283: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	807
Tabelle 4-284: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	808
Tabelle 4-285: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	808
Tabelle 4-286: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	809
Tabelle 4-287: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020).....	810
Tabelle 4-288: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-302, Einzelkomponenten (Alter 18 Monate) – weitere Untersuchungen	813

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	93
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Weitere Untersuchungen).....	108
Abbildung 4-4: Studiendesign CL-303	136
Abbildung 4-5: Studiendesign CL-302	136
Abbildung 4-6: Studiendesign von CL-101, sowie LT-001 (Long-Term Follow-up).....	138
Abbildung 4-7: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 2 SMN2-Kopien)	140
Abbildung 4-8: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 3 SMN2-Kopien)	141
Abbildung 4-9: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)	150
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	153
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	154
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	154
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.	155
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.	155
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.	156
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302, CL-101) im Vergleich zu den gepoolten Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE, CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.....	156
Abbildung 4-17: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 1 mit 2 SMN2-Kopien (Datenschnitt 11. Juni 2020).....	161

Abbildung 4-18: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 2 mit 3 SMN2-Kopien (Datenschnitt 11. Juni 2020).....	162
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	167
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	167
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	168
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich	168
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich	169
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich	169
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) im Vergleich zu den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.....	170
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	179
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	179
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.....	180
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich	180
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.	181
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich	181
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) im Vergleich zu den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.....	182
Abbildung 4-33: Entwicklung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Patientenalter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019)	209
Abbildung 4-34: Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert über die Zeit (Patienten aus beiden Kohorten plus mittlere Änderung in Kohorte 1 (blau), sowie Kohorte 2 (rot))	215
Abbildung 4-35: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter der Patienten (CL-304, Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020).....	227
Abbildung 4-36: Patientenfluss Studie CL-101	386

Abbildung 4-37: Patientenfluss Studie CL-303	394
Abbildung 4-38: Patientenfluss Studie CL-302	401
Abbildung 4-39: Patientenfluss Studie ENDEAR	421
Abbildung 4-40: Patientenfluss Studie SHINE	433
Abbildung 4-41: Patientenfluss Studie CS3A.....	440
Abbildung 4-42: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020).....	811
Abbildung 4-43: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Feinmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020).....	811
Abbildung 4-44: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 11. Juni 2020).....	812
Abbildung 4-45: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Feinmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 11. Juni 2020).....	812

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AIMS	<i>Alberta Infant Motor Scale</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BiPAP	<i>Bi-level Positive Airway Pressure</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHOP INTEND	<i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
CMAP	<i>Compound Muscle Action Potential</i>
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ddPCR	<i>Droplet digital Polymerase Chain Reaction</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	<i>Electrical impedance myography</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europäische Union (<i>European Union</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
GGT	Gammaglutamyltransferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMS	<i>Gross Motor Skills</i>
HFMSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded</i>
Hgb	Hämoglobin
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>

ITC	<i>Indirect Treatment Comparison</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
Max	Maximum
MCID	<i>Minimally Clinically Important Difference</i> (minimale klinisch relevante Differenz)
Min	Minimum
MIP	<i>Maximal inspiratory pressure</i>
MMRM	<i>Mixed Model of Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MUNE	<i>Motor unit number estimation</i>
n.b.	Nicht berechenbar
NeuroNEXT	<i>National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials</i>
NIV	<i>Non-invasive ventilation</i> (nicht-invasive Beatmung)
OLE	<i>Open Label Extension</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
Peto-OR	<i>Peto Odds Ratio</i>
PNCR	<i>Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA</i>
PT	<i>Preferred Term</i> (bevorzugter Begriff)
qPCR	<i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RIP	<i>Respiratory inductive plethysmography</i>
RR	Relatives Risiko
RULM	<i>Revised Upper Limb Module</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	<i>Systematic Literature Review</i>
SMA	<i>Spinal Muscular Atrophy</i>
<i>SMARD1</i>	<i>Spinal muscular atrophy with respiratory distress</i> (Spinale Muskelatrophie mit Atemnot)

SMN-Protein	<i>Survival of Motor Neuron-Protein</i>
SOC	<i>System Organ Class (Systemorganklasse)</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event(s)</i>
TIMPSI	<i>Test of Infant Motor Performance Screening Items</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	<i>Upper Level of Normal (Obere Grenze des Normwerts)</i>
vg	Vektorgenom(e)
WBC	<i>White Blood Cells (Weiße Blutkörperchen)</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-MGRS	<i>World Health Organization Multicenter Growth Reference</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) ist zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V ist bei Überschreitung des Arzneimittelumsatzes von 50 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen, in der das Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wird. Im vorliegenden Fall umfasst die dabei zu untersuchende Patientenpopulation Patienten mit 5q13-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Deletion des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens (zugelassenes Anwendungsgebiet). Bewertungsrelevant sind Studien mit einer intravenös verabreichten therapeutischen Dosis des Arzneimittels (fachinformationskonforme Anwendung). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [1]:

- Präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen

- Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird grundsätzlich gefolgt. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Sicherheit/Verträglichkeit*.

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenz herangezogen. Randomisiert kontrollierte Studien (RCT), die eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec direkt mit einer Nusinersen-Behandlung (Patientenpopulation A) oder einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Patientenpopulation B) vergleichen, liegen nicht vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen drei abgeschlossene klinische Studien vor (CL-303, CL-302 und CL-101). Diese bilden aufgrund einer hinreichenden Ähnlichkeit der Patientenpopulationen und Nachbeobachtungsdauern im Rahmen

einer gemeinsamen („gepoolten“) Analyse die primäre Datenbasis für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen.

Ergänzt werden diese Daten von nicht vergleichenden Ergebnissen für Onasemnogen-Abeparvovec aus den laufenden Studien (LT-001 und CL-304¹ (Kohorte 1 abgeschlossen; Kohorte 2 laufend)). Obwohl bereits Interimsdaten für diese Studien verfügbar sind, werden diese nicht mit in den Studienpool für den indirekten Vergleich (CL-303+CL-101+CL-302) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen, da die Studie LT-001 aufgrund abweichender Nachbeobachtungsdauern als nicht hinreichend ähnlich eingestuft wird. Ebenfalls wird ein indirekter Vergleich der Studien CL-304 (Zwischenergebnisse) und NURTURE (Nusinersen-Studie, im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert) zu diesem Zeitpunkt nicht vorgelegt, da für die Studie CL-304 nur Zwischenauswertungen vorliegen und eine längere Beobachtungsdauer z.B. zur Erfassung von motorischen Meilensteinen notwendig ist. Ein finaler klinischer Studienbericht mit einer Beobachtungsdauer der Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten der Studie CL-304 liegt zur Dossiereinreichung (Mai 2021) nicht vor.

Mittels einer systematischen Literaturrecherche wurden, neben den genannten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Es liegen Daten aus den drei Studien ENDEAR², CS3A³ und SHINE⁴ zur Behandlung mit Nusinersen vor, die für einen indirekten Vergleich mit den Studienpopulationen der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 geeignet sind. Ein indirekter Vergleich über einen Brückenkompator ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich.

Als Datenquellen für Onasemnogen-Abeparvovec wurden für die abgeschlossenen Studien mit abschließendem klinischen Studienbericht (CL-303, CL-302 und CL-101) die Ergebnisse der finalen Studiauswertung herangezogen. Die Ergebnisse der noch laufenden Studien (LT-001 und CL-304) basieren auf dem jeweiligen aktuellsten Datenschnitt vom 11. Juni 2020. Für die Studien mit Nusinersen wurden für die Studie ENDEAR die publizierten Daten aus den Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen (Vorgangsnummern 2020-12-01-D-614, 2017-07-01-D-294) [2-4] genutzt. Des Weiteren wurden publizierte Daten zu Patienten, die Nusinersen in der Studie ENDEAR und der anschließenden *Open-Label-Extension* (OLE)-Studie SHINE (im Dossier als ENDEAR/SHINE benannt) erhalten haben, genutzt, welche im NICE-Bericht (ID 1069) und den publizierten Daten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614) veröffentlicht sind [5-7]. Für die Phase-II-Studie CS3A wurde auf publizierte Ergebnisse aus Studienregistern [8, 9], sowie für Patienten, die in die

¹ CL-304 Kohorte 1(2 SMN2-Kopien): Datenbankschluss 29. Januar 2021, finale und qualitätsgesicherte Daten liegen noch nicht vor. Der Studienbericht wird im Juli 2021 erwartet.

² Phase-III-Zulassungsstudie zu Nusinersen (SPINRAZA®), für die Darstellung ist ausschließlich die Nusinersen-Gruppe der Studie relevant.

³ Phase-II-Studie zu Nusinersen (SPINRAZA®), nicht kontrollierte Open-Label-Studie

⁴ *Open-Label-Extension*-Studie zu Nusinersen (SPINRAZA®), für die Darstellung ist ausschließlich die Gruppe der Patienten, die Nusinersen in ENDEAR und SHINE erhalten haben sowie Daten der Patienten, die von der Studie CS3A in die Studie SHINE übergegangen sind, relevant.

Studie SHINE übergangen (im Dossier als CS3A/SHINE benannt) die publizierten Ergebnisse aus dem Nusinersen-Dossier (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614,[5]) als Datenquellen für den indirekten Vergleich zurückgegriffen. Weitere im Rahmen der Recherche identifizierten Quellen enthielten keine zusätzlichen relevanten Daten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Entsprechend den Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde die Vollständigkeit des Studienpools über eine systematische Literaturrecherche überprüft (s. Abschnitt 4.2.3). Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die im zugelassenen Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt wurden und in denen das zu bewertende Arzneimittel in einer fachinformationskonformen Dosierung und Applikationsform eingesetzt wurde. Da es sich bei der 5q-assozierten SMA, zu deren Behandlung Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen ist, um eine sehr seltene Erkrankung handelt und die Zulassung auf Basis von einarmigen Studien erfolgte, wird die Recherche nicht auf RCT eingeschränkt. Die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt. Bei der Identifikation relevanter Studien für den Abschnitt 4.3.1 wurden ausschließlich RCT mit Onasemnogen-Abeparvovec in fachinformationskonformer Anwendung eingeschlossen (es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor). Für den Abschnitt 4.3.2.3 wurden zusätzlich Studien mit Nusinersen in fachinformationskonformer Anwendung (12 mg Nusinersen) eingeschlossen. Die identifizierten Studien wurden zusätzlich auf Vergleichbarkeit der Studienpopulationen hinsichtlich der Eignung für indirekte Vergleiche geprüft.

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	5q13-assozierte SMA mit biallelischer Mutation von <i>SMN1</i> und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens	Andere Erkrankung (z. B. SMARD1 ⁵) Anderer Schweregrad (> 3 <i>SMN2</i> -Kopien)
2	Intervention	Für Abschnitt 4.3.1: Onasemnogen-Abeparvovec, einmalige intravenöse Applikation entsprechend Fachinformation Für Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich Nusinersen 12 mg Dosierung (Anwendung gemäß Fachinformation)	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ^a	Keine Einschränkung ^a
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
5	Studientyp	Für Abschnitt 4.3.1: RCT Für Abschnitt 4.3.2.3: Prospektiv geplante interventionelle Studien ^b	Für Abschnitt 4.3.1: keine RCT Für Abschnitt 4.3.2.3: Nicht prospektiv geplante interventionelle Studien, z. B. retrospektive Studien, Beobachtungsstudien ^b
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Ergebnisberichte in Studienregistern	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
9	Registereintrag	-	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) (nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library)

^a Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wird keine Einschränkung auf eine Vergleichsintervention in den Studien vorgenommen, sondern Nusinersen als Intervention in die Einschlusskriterien aufgenommen. Auf eine Suche nach der Intervention Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen und BSC wurde verzichtet, da dies der zVT für symptomatische SMA Typ III Patienten entspricht und für diese Patientenpopulation keine Daten für Onasemnogen-Abeparvovec vorliegen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach RCT, die Onasemnogen-Abeparvovec und die zweckmäßige Vergleichstherapie direkt vergleichen. RCT liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt.

^b Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird eine Einschränkung ausschließlich auf prospektiv geplante interventionelle Studien und nicht auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach RCT. RCT liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt.

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

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

(„dramatischen Effekten“) keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können⁶. Für die Bewertung kontrollierter Studien werden für die Bewertung, ob eine potenziell niedrige oder hohe Verzerrung auf Studienebene vorliegt, weitere Kriterien wie zum Beispiel Randomisierung, Verblindung, Ähnlichkeit der Patientenpopulationen, Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips und Eignung der statistischen Methoden herangezogen.

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

Als Grundlage für die Bewertung dient die Darstellung der Methodik der Studien nach *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), entsprechend der Vorgaben in Anhang 4-E. Für Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen in der Patientenpopulation A untersuchen, ist mit der Studie ENDEAR eine RCT als relevant identifiziert worden, von der jedoch lediglich die Interventionsgruppe (Nusinersen) in die Bewertung eingeschlossen wird. Für die Studie ENDEAR wird ein CONSORT-Statement (Items #2b – #14) ausgefüllt (s. Anhang 4-E). Patienten, die in den Studien ENDEAR und CS3A eingeschlossen waren, wurden in der OLE-Studie SHINE weiter nachbeobachtet und mit Nusinersen behandelt. Für die Darstellung späterer Zeitpunkte werden die Daten der Patienten, die in ENDEAR (Interventionsgruppe) und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, in die Bewertung eingeschlossen. Für die Studie SHINE wird ein TREND-Statement ausgefüllt (s. Anhang 4-E). Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials werden die in Anhang 4-F dokumentierten Bewertungsbögen in zugrunde gelegt.

Es wird ein indirekter Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 und den Studie ENDEAR und CS3A sowie für spätere Nachbeobachtungs-Zeitpunkte der Studie SHINE (ENDEAR/SHINE (Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden), CS3A/SHINE) berechnet. Für die Indexstudien (CL-303, CL-302 und CL-101) liegen patientenindividuelle Daten (*individual patient data* – IPD) vor, für die Vergleichsstudien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) liegen keine IPD vor. Somit ist ein indirekter Vergleich auf publizierte Daten beschränkt. Es werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einzelner Studienarme (historischer Vergleich) dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec wurde in mehreren Studien gezeigt. Für symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 liegen die Ergebnisse der

⁶ Gerade bei einer Erkrankung wie SMA Typ 1, deren Therapiemöglichkeiten limitiert sind und die ohne Behandlung ausnahmslos zu einem frühen Tod der Patienten führt, ist der Beleg eines Zusatznutzens auf Basis von unkontrollierten Studien möglich, wenn der beobachtete Effekt ausreichend groß ist. In einer ersten Näherung wird vom IQWiG und G-BA vorgeschlagen, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ heranzuziehen [10, 11].

abgeschlossene Phase-I-Studie CL-101 und der abgeschlossenen Phase-III-Studien CL-303 und CL-302 vor. Präsymptomatische Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien⁷ wurden in der Phase-III-Studie CL-304 untersucht. In die Studie CL-304 wurden präsymptomatische Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (Kohorte 1, n = 14) und 3 *SMN2*-Kopien (Kohorte 2, n = 15) eingeschlossen. Die Studie ist für die Kohorte 1 bereits abgeschlossen (Studienende: Alter 18 Monate; Datenbankschluss: 29. Januar 2021⁸). Für die Patienten der Kohorte 2 läuft die Studie noch (Studienende: Alter 24 Monate). Weitere Studien sind die CL-102, in der die intrathekale Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec (keine fachinformationskonforme Anwendung) untersucht wird, sowie die Studie CL-306, in die symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 und bis zu 2 *SMN2*-Kopien eingeschlossen wurden (Länder: Japan, Korea und Taiwan). Die Teilnehmer der Studie CL-101 konnten in die Langzeitbeobachtung LT-001 übergehen. Insgesamt sind 13 Patienten (davon 10 Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung, Kohorte 2) in die Langzeitbeobachtung aufgenommen worden. Diese Patienten wurden bereits bis zu 6,2 Jahre nachbeobachtet (4,6 – 6,2 Jahre, n = 13). Des Weiteren werden die Teilnehmer der Phase-III-Studien in die Langzeitbeobachtung LT-002 aufgenommen und dort bis zu 15 Jahre nach Gentherapie nachbeobachtet (es liegen noch keine Daten vor).

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie und damit die erste Therapie, die bei Patienten mit SMA das defekte *SMN1*-Gen ersetzt und damit an der direkten Krankheitsursache ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige, intravenöse Infusion appliziert. Onasemnogen-Abeparvovec zeichnet sich durch eine schnelle *SMN*-Expression und damit einen schnellen Wirkeintritt aus. Bereits nach einem Monat steigt der CHOP-INTEND-Wert im Mittel um 5,9 (CL-302) bzw. 6,9 (CL-303) Punkte. Die Progression der SMA wird über eine dauerhafte, stabile *SMN*-Expression unterbunden.

Onasemnogen-Abeparvovec zeigt eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs. In den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sind zum Studienende insgesamt 2 Patienten verstorben und 1 Patient benötigte dauerhafte Beatmung somit zeigen insgesamt 63 der in alle drei Studien eingeschlossenen Patienten mit symptomatischen SMA Typ 1 ein ereignisfreies Überleben⁹. Die Patienten der CL-101, die in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen wurden (10/12 Patienten mit zulassungskonformer Anwendung) sind auch 4,6 – 5,6 Jahre nach Behandlung am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. Im Verlauf der Nachbeobachtung gingen keine motorischen Meilensteine verloren und 2 Patienten haben neue motorische Meilensteine (per Video bestätigt) hinzugewonnen. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der LT-001 zum aktuellen Datenschnitt vom Juni 2020 sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

⁷ *SMN* = Survival of Motor Neuron, Beschreibung der Erkrankung s. Modul 3

⁸ Die qualitätsgesicherten, finalen Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie CL-304 liegen noch nicht vor. Der Studienbericht wird für Juli 2021 erwartet.

⁹ Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Es liegen keine Studien vor, die Onasemnogen-Abeparvovec direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nusinersen bzw. BSC, s. Abschnitt 4.2.2) vergleichen. Des Weiteren liegen keine RCT mit Onasemnogen-Abeparvovec vor. Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme bewertet. Im Rahmen der systematischen Recherche konnten die Nusinersen-Studien ENDEAR und CS3A, welche symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 untersuchten identifiziert werden. Sowie die Langzeit-Follow-Up-Studie SHINE, in die Patienten der Studien ENDEAR und CS3A nach Studienende aufgenommen werden konnten. Die Patientenpopulationen der Studien sind vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter und dramatischer Vorteil der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im ereignisfreien Überleben und den Einzelkomponenten Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung gegenüber den mit Nusinersen behandelten Patienten. Sowie statistisch signifikante Vorteile im Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle und freies Sitzen).

Des Weiteren konnte die Nusinersen-Studie NURTURE identifiziert werden, welche präsymptomatische Patienten einschließt. Auf einen Vergleich der Studien auf Basis von Zwischenergebnissen der Studie CL-304 mit Ergebnissen der Studie NURTURE wird aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten und einer notwendigen längeren Beobachtungsdauer bei z.B. der Erfassung von motorischen Meilensteinen verzichtet. Die Zwischenergebnisse der Studie CL-304 werden ergänzend berichtet. Ein finaler klinischer Studienbericht mit einer Beobachtungsdauer der Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten der Kohorte 1 der Studie CL-304 liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung im Mai 2021 nicht vor.

Insgesamt zeigen die präsymptomatischen Patienten in der Studie CL-304 eine weitestgehend altersentsprechende Entwicklung (s. Tabelle 4-3). Die Ergebnisse bestätigen den höheren Nutzen einer frühzeitigen Therapie der SMA. Kein Patient ist verstorben oder benötigt dauerhafte Beatmung und kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung (Zeitpunkt Juni 2020).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11. Juni 2020 waren die Patienten der Kohorte 1, der Studie CL-304 im Mittel 16,99 Monate alt (Spanne: 12,2 – 24,5). Alle 14 Patienten (100 %) der Kohorte 1 erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 Punkten und 13 Patienten (92,9 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 Punkten. Zwölf Patienten erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 Punkten. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um 8,7 ($\pm 8,32$) Punkte von Baseline zu Monat 2. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass die Patienten bereits einige motorische Meilensteine erreicht haben: 10/14 Patienten (71,4 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 11/14 (78,6 %) „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ und 7 Patienten (50,0 %) konnten mit Unterstützung gehen (Definition nach

Bayley Scale Item #37). Vier von 14 Patienten (28,6 %) hatten bereits den Meilenstein freies Gehen (Definition nach Bayley Scale Item #43) erreicht.

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ ist in der Studie CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 SMN2-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 10 Kinder der Kohorte 1 haben diesen Meilenstein in dem Zeitraum der normalen Entwicklung nach WHO erreicht. Fünf Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Stehen“ (Bayley Scale, Item #40) erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 16,9$ Monate beim Erreichen des Meilensteins, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Vier Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 17,6$ Monate beim Erreichen des Meilensteins (1 Patient war 18,8 Monate), was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Von den 10 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Meilenstein „freies Gehen“ nicht erreicht hatten, waren 7 Patienten (Spanne: 8,8 – 12,9 Monate) jünger als 17,6 Monate, das 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11. Juni 2020 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 17,17 Monate alt (Spanne: 11,8 – 22,3) und wurden im Median 14,5 Monate in der Studie beobachtet. Für Patienten mit 3 SMN2-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 Sekunden bis zu einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Acht von 15 Patienten (53,3 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 bereits erreicht. Alle 8 Patienten, die den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 16,9$ Monate (Spanne: 9,5 – 15,4 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die übrigen 7 Kinder in Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 16,9 Monate (Spanne: 3,3 – 16,4 Monate). Für 6 der Patienten wurde der motorische Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) per Video bestätigt. Alle 6 Patienten, die den Meilenstein „Freies Gehen“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 17,6$ Monate (Spanne: 12,1 – 15,1 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die 9 Patienten, die den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale nicht erreichten, waren zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem Datenschnitt $< 17,6$ Monate alt (Spanne: 3,3 – 16,4).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
Mortalität				
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt^a)				
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n/N (%)	3/66 (4,5 %) 63 von 66 Kindern (95,5 %) ohne Ereignis	49/101 (48,5 %) 52 von 101 Kindern (52,5 %) ohne Ereignis	HR = 0,08 95 % KI: [0,02 – 0,26] 99 % KI: [0,02 – 0,37] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt*)
Gesamtmortalität (Todesfälle)				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	2/66 (3,0 %) 64 von 66 Kindern (97,0 %) ohne Ereignis	22/101 (21,8 %) 79 von 101 Kindern (78,2 %) ohne Ereignis	HR = 0,14 95 % KI: [0,03 – 0,62] 99 % KI: [0,02 – 0,97] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt*)
Morbidität				
Dauerhafte Beatmung				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	1/66 (1,5 %) 65 von 66 Kindern (98,5 %) ohne Ereignis	28/101 (27,7 %) 73 von 101 Kindern (72,3 %) ohne Ereignis	HR = 0,05 95 % KI: [0,01 – 0,34] 99 % KI: [0,00 – 0,63] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt*)
Erreichen von motorischen Meilensteinen^b				
Kopfkontrolle n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL- 303+CL-302: Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle liegt für Patienten der CL-101 nicht vor. CL-303+CL-302: 41/52 (78,8 %)	ENDEAR/SHINE: 6/17 (35,3 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,23 95 % KI: [1,16 – 4,32] 99 % KI: [0,94 – 5,31] p-Wert = 0,0009	Nicht- quantifizier- barer Zusatznutzen
Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL- 303+CL-302: 35/66 (53,0 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-101+CL-303+CL- 302 vs. ENDEAR/SHINE:	

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
			RR = 2,25 95 % KI: [0,93 – 5,47] 99 % KI: [0,70 – 7,23] p-Wert = 0,0308	
Sensitivitätsanalyse: Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 29/54 (53,7 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,28 95 % KI: [0,94 – 5,57] 99 % KI: [0,71 – 7,37] p-Wert = 0,0308	
Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL- 303+CL-302: 4/66 (6,1 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-101+CL-303+CL- 302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,42 95 % KI: [0,14 – 42,86] 99 % KI: [0,06 – 105,78] p-Wert = 0,3011	
Sensitivitätsanalyse: Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 2/54 (3,7 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 1,64 95 % KI: [0,08 – 32,52] 99 % KI: [0,03 – 83,19] p-Wert = 0,4242	
CHOP INTEND (motorische Funktion)				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE) (Zeitpunkt 24 Monate)	30,7 (6,53)	16,8 (9,58)	Mittelwertdifferenz = 13,90 95 % KI: [8,24 – 19,56] 99 % KI: [6,46 – 21,34]	Nicht- quantifizier- barer Zusatznutzen mit mindestens beträchtliche m Ausmaß
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte), n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate ^e)	63 (95,5 %)	56 (55,5 %)	RR = 1,72 95 % KI: [1,43 – 2,07] 99 % KI: [1,35 – 2,19] p-Wert < 0,0001	
Hospitalisierungen				
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert	1,41	2,10	Rate Ratio = 0,67 95 % KI: [0,56 – 0,81] 99 % KI: [0,52 – 0,86]	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n/N (%)	66/67 (98,5 %)	97/100 (97,0 %)	RR = 1,02 95 % KI: [0,97 – 1,06] 99 % KI: [0,96 – 1,08] p-Wert = 0,5335	Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	39/67 (58,2 %)	77/100 (77,0 %)	RR = 0,76 95 % KI: [0,60 – 0,95] 99 % KI: [0,56 – 1,02] p-Wert = 0,0100	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen-Abeparvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.			-
Anmerkung:				
*Sogenannter „dramatischer Effekt“ entsprechend einer ersten Näherung vom IQWiG und G-BA, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ [10, 11].				
**Die aggregierten IPD wurden für Nusinersen-behandelte Patienten aus den Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert.				
^a Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.				
^b Für Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec wurde die Definition nach Bayley Scale für motorische Meilensteine herangezogen und für die Studie ENDEAR/SHINE sind die motorischen Meilensteine mittels der Subskala 2 des HINE definiert.				
^c Für die Studie CL-101 liegen keine Angaben über den Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle vor, da die Bayley Scale erst zu einem späteren Zeitpunkt erfasst wurde.				
^d Für Patienten der CL-303 und CL-302 Studien liegen keine Daten zum Zeitpunkt 24 Monate in der Studie vor. Die Ergebnisse zum Studienende (Alter 18 Monate) wurden auf den Zeitpunkt 24 Monate fortgeschrieben.				
ITC = Indirekter Vergleich (<i>indirect treatment comparison</i>), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)				

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304

Studie		LT-001	CL-304	
Endpunkt	Datenschnitt	11. Juni 2020		
	N	10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt ¹⁰)				
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Gesamtmortalität (Todesfälle)				
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Morbidität				
Dauerhafte Beatmung				
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Motorische Meilensteine				
Kopfkontrolle, n (%)	Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet. 2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	10/10 ^a (100 %)	10/10 ^b (100 %)	
Rollen, n (%)		10 (71,4 %)	13 (86,7 %)	
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden (WHO), n (%)		11 (78,6 %)	13 (86,7 %)	
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)		11 (78,6 %)	13 (86,7 %)	
Krabbeln (Bayley), n (%)		6 (42,9 %)	11 (73,3 %)	
Krabbeln (WHO), n (%)		7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	
Stehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)		9 (64,3 %)	13 (86,7 %)	
Stehen mit Unterstützung (WHO), n (%)		7 (50,0 %)	12 (80,0 %)	
Freies Stehen (Bayley), n (%)		5 (35,7%)	8 (53,3 %)	
Freies Stehen (WHO), n (%)		4 (28,6 %)	8 (53,3 %)	
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)		7 (50,0 %)	8 (53,3 %)	
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)		6 (42,9 %)	8 (53,3 %)	
Freies Gehen (Bayley), n (%)		4 (28,6 %)	6 (40,0 %)	
Freies Gehen (WHO), n (%)		5 (35,7 %)	7 (46,7 %)	

¹⁰ Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Studie		LT-001	CL-304	
Endpunkt	Datenschnitt	11. Juni 2020		
N		10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
CHOP INTEND (motorische Funktion)				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)		- ^c	Angaben für Kohorte 1 ^d : Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (85,7 % der Patienten): 14,8 (±8,08)	
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 50 Punkte • 58 Punkte • 60 Punkte		- ^c	Angaben für Kohorte 1 ^d : • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) • 12/14 (85,7 %)¹¹	
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)		7/10 ^e (70,0 %)	30/30 ^f (100 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)			7 (23,3 %)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)			6 (20,0 %)	
k. A. = keine Angabe				
^a Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.				
^b Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.				
^c Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.				
^d Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben.				
^e In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.				
^f Bezogen auf die gesamte Studienpopulation (N=30; Kohorte 1 und 2 zusammengefasst, sowie ein Patient mit 4 SMN2-Kopien)				

¹¹ Bei Patienten mit Werten von ≥ 58 Punkten an drei aufeinanderfolgenden Messpunkten, wird an folgenden Visiten der CHOP INTEND nicht mehr erfasst. Ein Patient hat dieses Kriterium mit Punkten von 59, 58 und 58 Punkten erreicht, so dass dieser einen Wert von ≥ 60 nach Umsetzung des Studienprotokolls nicht mehr erreichen kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die detaillierten Ergebnisse, die in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt sind werden im Folgenden aufgeschlüsselt nach Endpunktkategorien erläutert. Insgesamt zeigt sich im ereignisfreien Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung) und den Einzelkomponenten (Tod, dauerhafte Beatmung) ein dramatischer Effekt bei den mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten gegenüber den mit Nusinersen behandelten Patienten. Auch in der motorischen Entwicklung, Erreichen der motorischen Meilensteine „Kopfkontrolle“ und „freies Sitzen“ sowie den Ergebnissen des CHOP INTEND zeigen sich statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der Behandlung mit Nusinersen. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung LT-001 zeigen eine langfristige Wirksamkeit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec. Bei den Patienten (n = 13), die zum Datenschnitt im Juni 2020 zwischen 4,6 und 6,2 Jahre nach Behandlung beobachtet worden sind, gingen keine motorischen Meilensteine verloren, sondern zwei Kinder haben weitere motorische Meilensteine im Verlauf der LT-001 erreicht. Präsymptomatisch behandelte Patienten mit bis zu 3 SMN2-Kopien zeigen nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec eine weitestgehend altersentsprechende Entwicklung.

Mortalität

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen. Ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben ohne dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der koprimary Endpunkte der Studie CL-303. In der Studie CL-303 waren insgesamt 90,9 % (20 von 22 Patienten) in einem Alter von 14 Monaten und darüber hinaus bis zu einem Alter von 18 Monaten noch am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. In der Studie CL-302 verstarb ein Patient im Alter von 6,9 Monaten. Zum Studienende lebten 31 Patienten (ITT-Population) und waren frei von dauerhafter Beatmung. In der Studie CL-101 überlebten alle Patienten (Kohorte 1 und bewertungsrelevante Kohorte 2) bis zu einem Alter von 18 Monaten und auch am Studienende (24 Monate nach Gentransfer) waren alle Patienten am Leben und ohne dauerhafte Beatmung.

Im indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen zeigt sich im ereignisfreien Überleben, trotz einer möglichen Verzerrung zu Ungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec (der Endpunkt ist in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 aufgrund strengerer Kriterien früher erreicht, s. 4.2.5.2.2.1, [11]), ein Effekt in einer Größenordnung, dass er nicht mehr allein durch Störgrößen zu erklären ist (sogenannter „dramatischer Effekt“). In der Behandlungsgruppe mit Onasemnogen-Abeparvovec sind statistisch signifikant weniger Patienten verstorben oder dauerhaft beatmet als in der Behandlungsgruppe mit Nusinersen (HR = 0,08 [95 % KI: 0,02 – 0,26; 99 % KI: 0,02 – 0,37]). Der Effekt liegt mit einem Hazard Ratio von < 0,2 in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts [10, 11]. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit war auf Grund zu weniger Ereignisse in den Studien CL-303, CL-302, CL-101 und der Studie CS3A/SHINE nicht erreicht. In der Studie ENDEAR/SHINE liegt das mediane ereignisfreie Überleben bei 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen für Patienten, die

in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt werden [5]. In den beiden Komponenten Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, der ebenfalls im Bereich eines dramatischen Effektes liegt (Gesamtmortalität: HR = 0,14 [95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97]; Dauerhafte Beatmung: HR = 0,05 [95 % KI: 0,01 – 0,34; 99 % KI: 0,00 – 0,63]). Das Ereignis dauerhafte Beatmung steht bei der SMA Typ 1 mit dem Tod auf einer vergleichbaren Stufe [12]. Dauerhafte Beatmung stellt eine große Belastung für Patienten und die betroffenen Familien dar, gerade dann, wenn invasive Maßnahmen erforderlich werden. Es ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Beatmung auf Wunsch der Patienten/Familien nur dann erfolgt, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht, d. h. dann, wenn der Verzicht auf diese Maßnahmen ein unmittelbares Sterberisiko darstellt.

Das Ausmaß der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und damit nach AM-NutzenV in der Kategorie Mortalität einem **erheblichen Zusatznutzen** [13].

Morbidität

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303, CL-302 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motoneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Für das Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, freies Sitzen, freies Gehen) sind Ergebnisse der Behandlungsgruppe, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, publiziert. Außerdem sind Ergebnisse zur Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes und CHOP-INTEND-Responder (Veränderung von ≥ 4 Punkten) für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE publiziert.

Der indirekte Vergleich zeigt für die Zeitpunkte 18 und 24 Monate einen statistisch signifikanten Vorteil im Erreichen des motorischen Meilensteins „freies Sitzen“ (18 Monate: RR = 1,77, p-Wert = 0,0387; 24 Monate: RR = 2,25, p-Wert = 0,0308). Für das Erreichen der Kopfkontrolle zeigt sich im indirekten Vergleich der gepoolten Studien (CL-303 und CL-302; Zeitpunkt des Erreichens liegt für die Studie CL-101 nicht vor) ein signifikanter Vorteil für Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden zu allen Messzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate; Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Insgesamt hatten zum Zeitpunkt 24 Monate 4 Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec laufen gelernt, wohingegen kein Patient unter Nusinersen (ENDEAR/SHINE) laufen gelernt hatte.

Diese beträchtliche Verbesserung in dem Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich auch für die Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes zu Baseline. Es zeigt sich eine Mittelwertdifferenz zugunsten von Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (24 Monate:

Mittelwertdifferenz = 13,90; 95 % KI: 8,24 – 19,56; 99 % KI: 6,46 – 21,34). Diese positive Mittelwertdifferenz des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zeigt sich zu allen Zeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate; Abschnitt 4.3.2.3.3.5). Insgesamt haben in den Studien CL-303 und CL-101 alle Patienten eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes um mindestens 4 Punkte erreicht. In der Studie CL-302 haben diese Verbesserung 90,6 % der Patienten erreicht. Wohingegen in den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE dies zu 24 Monaten nur 55,5 % der Patienten erreicht hatten (RR = 1,72, p-Wert < 0,0001).

Eine durch die Erkrankung bedingte mangelnde motorische Entwicklung und das damit fehlende Erreichen motorischer Meilensteine, wie freies Sitzen, stellen für die Patienten schwerwiegende Symptome dar. Somit ist eine Verbesserung insbesondere im Erreichen motorischer Meilensteine als deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen zu werten.

Der Vorteil einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung unter Nusinersen im Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle und freies Sitzen) sowie eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar [13]. Auf Grund der bestehenden Limitationen eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme wird der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität als **nicht quantifizierbar mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** eingestuft.

Weitere Endpunkte in der Kategorie Morbidität (z.B. Gedeihfähigkeit, Ernährungsunterstützung, Bayley Scale) konnten im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, da keine Ergebnisse für vergleichbare Nusinersen-Patienten publiziert sind. Jedoch zeigt Onasemnogen-Abeparvovec auch in diesen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität eine sehr gute Wirksamkeit [14]. Auch in der Studie CL-304 benötigte keiner der präsymptomatischen Patienten zum Datenschnitt Juni 2020 eine Ernährungsunterstützung und zeigten eine Verbesserung der Grob- und Feinmotorik nach Bayley Scale.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patienten, die in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von < 8,0 Monaten (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1) in die Studie eingeschlossen worden. Ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die beträchtlichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung (Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Anhang 4-G) und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit stellen jedoch Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Patienten der Studie LT-001 wurden bereits bis zu 6,2 Jahre (Spanne 4,6 – 6,2 Jahre, zum Datenschnitt Juni 2020) nachbeobachtet und zeigten keine neuen Sicherheitssignale. Insgesamt

entsprechen die häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem klinischen Bild an Symptomen, die bei Patienten mit SMA Typ 1 erwartet werden.

Im indirekten Vergleich zeigt sich für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden und die Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, vergleichbare Raten an unerwünschten Ereignissen. Es war bei jedem Patienten der Studien CL-303 und CL-101 mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten und in der Studie CL-302 sind bei 32 von 33 behandelten Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. In den für den Vergleich herangezogenen Nusinersen-Studien sind in der Studie ENDEAR bei 96,2 % (77/80) und in der Studie CS3A bei 100 % (20/20) der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Im indirekten Vergleich wurde ein RR von 1,02 (p-Wert = 0,5335) berechnet und damit kein relevanter Unterschied gezeigt. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten wurden bis zu 24 Monate (Median in CL-101 24,4 Monate) bzw. bis zu einem Alter von 18 Monaten (Median in CL-303: 14,75 Monate; Median in CL-302 14,70 Monate) nachbeobachtet, die Nusinersen behandelten Patienten der Studie ENDEAR jedoch nur bis zu 9 Monate [15]. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt [11]. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

In den weiteren unerwünschten Ereignissen zeigen sich kaum Unterschiede zwischen den Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten und den Nusinersen behandelten Patienten. Im indirekten Vergleich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen trat bei signifikant mehr Nusinersen-behandelten Patienten ein Ereignis auf als bei Onasemnogen-Abeparvovec-behandelten Patienten (RR = 0,76, p = 0,0100).

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen insgesamt sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST¹²), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE¹³ Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20-faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon

¹² ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

¹³ CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die ohne Intervention nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien. In der Studie CL-302 trat bei einem Patienten eine Thrombozytopenie auf. Wie auch in den Studien CL-303 und CL-101 trat häufig eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (27,3 %) und der Aspartataminotransferase (24,2 %) auf.

Diese bekannten und reversiblen Nebenwirkungen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec werden auch in den Ergebnissen des indirekten Vergleichs abgebildet und stellen somit einen potenziellen Nachteil der Behandlung dar. Die erhöhten Leberenzyme waren jedoch mit Prednisolon beherrschbar und ohne dauerhafte Folgen. Asymptomatische Thrombozytopenien normalisierten sich ohne Intervention. Insgesamt führen diese Ereignisse nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec und es überwiegt der langfristige positive Nutzen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec. Auf der anderen Seite handelt es sich bei der Nusinersen-Behandlung um eine chronische, invasive Therapie in der alle 4 Monate eine erneute intrathekale Verabreichung mittels Lumbalpunktion von Nusinersen notwendig ist. Die Patienten werden bei der Behandlung sediert, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert ist [16]. Die Behandlung mit Nusinersen ist mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Faktoren werden nicht unter den unerwünschten Ereignissen erfasst, jedoch stellen diese Ereignisse einen erheblichen Nachteil für die Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec dar. Dies spiegelt sich auch in einer erheblich höheren Rate an Hospitalisierungen unter der Behandlung von Nusinersen wider (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Die Aussagekraft der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert. Da im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Studien neben möglichen Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die ein Ereignis der Grunderkrankung darstellen und / oder eine Nebenwirkung darstellen können. Aus diesem Grund stufte das IQWiG die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) der RCT ENDEAR als nicht verwendbar ein [15]. Auch der G-BA weist in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2017 auf eine eingeschränkte Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse hin, da sowohl Symptome, als auch Nebenwirkungen erfasst werden [17]. Insgesamt zeigt sich somit für den vorliegenden Vergleich der publizierten Ereignisraten kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen.

Zusammenfassung zur Beschreibung des Zusatznutzens

Im Vergleich der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec und einer Behandlung mit Nusinersen zeigt sich für Patienten mit SMA Typ 1 insgesamt ein sehr deutlicher Vorteil für die Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung. Besonders deutlich wird dies im Vergleich des ereignisfreien Überlebens (Abwesenheit von Tod oder dauerhafter Beatmung und den

Teilkomponenten, Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung) wo sich ein dramatischer Vorteil für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden gegenüber den Nusinersen behandelten Patienten zeigt. Auch in den weiteren Endpunkten zur motorischen Funktion (Erreichen motorischer Meilensteine, CHOP INTEND) zeigt sich eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der Behandlung mit Nusinersen.

Wenn ein „dramatischer Effekt“ vorliegt, wie in diesem Fall, kann solch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden [18, 19].

Fazit: Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der ereignisfreien Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt [13]. Auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen besteht für Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund dieser positiven Effekte ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung¹⁴ von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®, AVXS-101) wird untersucht, welches Ausmaß der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Die dabei zu untersuchende Patientenpopulation (Zielpopulation) sind Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien [20].

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

¹⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff; Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999, nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze.

Es werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, für die Ergebnisse vorliegen, die sich für den Vergleich der vorliegenden Fragestellung eignen, für die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Abschnitt 4.2.2) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Patientenpopulation

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter SMA zugelassen, die eine biallelische Mutation von *SMN1* aufweisen und entweder eine klinische Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien haben [20]. Dies entspricht der bewertungsrelevanten Zielpopulation. Patienten mit > 3 *SMN2*-Kopien, die aller Wahrscheinlichkeit einem Phänotyp des SMA Typs 3 oder 4 entsprechen, sind von der Zulassung nicht umfasst.

Entsprechend der Fachinformation ist die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht explizit hinsichtlich des Alters eingeschränkt [20]. Aufgrund der Natur der Erkrankung handelt es sich bei den Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 jedoch um Säuglinge, die in einem Alter von < 6 Monaten die ersten Symptome zeigen (s. Beschreibung der Erkrankung in Modul 3). Patienten mit biallelischer Mutation von *SMN1* und bis zu 3 *SMN2*-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1 oder 2 und haben den höchsten Nutzen von der Behandlung, wenn diese in einem frühen Alter erfolgt, da der Verlust an Motorneuronen irreversibel ist. Dosierungsempfehlungen liegen für Patienten mit einem Gewicht von 2,6 bis 21,0 kg vor [20]. Trotz dieser Sachlage wird im Rahmen der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche keine Alterseinschränkung vorgenommen.

Intervention / Vergleichstherapie

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

Die zu applizierende Dosis wird über das Körpergewicht des Patienten ermittelt. Die nominelle empfohlene therapeutische Dosis liegt bei $1,1 \times 10^{14}$ Vectorgenomen (vg)/kg¹⁵ [20].

Onasemnogen-Abeparvovec ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Orphan Drug). Übersteigt der Umsatz eines Arzneimittels, welches für die Behandlung seltener Leiden zugelassen ist, eine Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten, so muss der pharmazeutische Unternehmer nach Aufforderung durch den G-BA ein vollständiges Nutzenbewertungsdossier einreichen und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen.

In einem Beratungsgespräch am 25.11.2020 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA wie folgt bestimmt [1]:

- Präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen

- Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt. Entsprechend wurde nach Studien gesucht, in denen Patienten der Patientenpopulation A mit Nusinersen oder der Patientenpopulation B mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes behandelt wurden. Auf eine Suche nach der Intervention Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen und BSC wurde im Rahmen der Identifizierung von Studien für den Abschnitt 4.3.2.3 verzichtet, da dies der zVT für symptomatische SMA Typ III Patienten entspricht und für diese Patientenpopulation keine Daten für Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert werden konnten.

¹⁵ Die Konzentration von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). Als weitere, jedoch weniger exakte Methode zur Konzentrationsbestimmung kann alternativ die qPCR (quantitative PCR) herangezogen werden, welche zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Durch unterschiedliche Messverfahren bestimmte, abweichende Konzentrationen stellen somit nicht tatsächlich unterschiedliche Konzentrationen dar. Eine Konzentration von $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg, gemessen mittels qPCR, entspricht der Konzentration von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg, gemessen mittels ddPCR.

Nusinersen wird in einer Dosierung von 12 mg angewendet (fachinformationskonforme Anwendung). Die Behandlung wird mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen und anschließend alle 4 Monate mit einer Erhaltungsdosis fortgeführt [16].

Da keine Studien vorliegen, die Onasemnogen-Abeparvovec und die zweckmäßige Vergleichstherapie direkt miteinander vergleichen, werden alle Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die die Wirkung und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec (fachinformationskonforme Anwendung) und Nusinersen (fachinformationskonforme Anwendung) zur Behandlung von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec untersuchen und einen indirekten Vergleich der Studien zulassen.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt nach den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [13]. Demnach definiert sich der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [13]. An diesen Aspekten, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, orientiert sich auch die Definition bewertungsrelevanter Endpunkte, die in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit eingeteilt werden. Im Folgenden sind die für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec herangezogenen Endpunkte gelistet, eine genauere Beschreibung patientenrelevanter Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

- Überleben, d. h. Tod oder dauerhafte Beatmung (invasive Beatmung oder nicht-invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag für mind. 14 aufeinanderfolgende Tage¹⁶)
- Todesfälle und Zeit bis zum Tod (Gesamt mortalität)

Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

- Beeinträchtigung der respiratorischen Muskulatur (Symptome einer eingeschränkten Lungenfunktion)
 - Dauerhafte Beatmung und Zeit bis zur dauerhaften Beatmung
- Beeinträchtigung bulbärer Muskulatur
 - Notwendigkeit von nicht-oraler Ernährungsunterstützung

¹⁶ Die alternative Definition des Endpunkts in der ENDEAR-Studie (abweichende Zeitangaben wie „dauerhaft“ erst ab 21 Tagen) ist ebenfalls patientenrelevant, ist jedoch hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit mit den Daten der vorliegenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschränkt. Es besteht die Möglichkeit einer Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec, da hier der Endpunkt früher erreicht war (14 Tage) [11].

- Schluckfähigkeit
- Entwicklung des Kindes, Gewichtszunahme, Gedeihfähigkeit
- Fähigkeit zu Sprechen
- Motorische Funktion, körperliche Funktionalität (z. B. unabhängiges Sitzen, Gehen)
 - Erreichen von motorischen Meilensteinen
 - CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*)
 - Bayley Scale
- Hospitalisierungen

Verbesserung der Lebensqualität (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

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

Verringerung von Nebenwirkung (Sicherheit/Verträglichkeit)

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

Studientyp

Eine Festlegung auf einen bestimmten Studientyp erfolgt nicht. Alle Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten in der Patientenpopulation A untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp in die Untersuchung eingeschlossen. Gleiches gilt für die Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen in zulassungskonformer Dosierung in der Patientenpopulation A untersuchen. Für die Patientenpopulation B konnten weder RCT noch prospektiv geplante interventionelle Studien für Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert werden.

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

Studiendauer

Alle Studien mit einer Mindeststudiendauer von einem Jahr werden für die Bewertung herangezogen, ggf. können endpunktspezifisch auch längere Beobachtungszeiträume notwendig

sein. Das zu bewertende Arzneimittel wird nur einmalig appliziert, die Effekte sind teilweise bereits nach einem Monat feststellbar (z. B. Anstieg im CHOP-INTEND-Wert). Jedoch können z. B. das Erreichen von motorischen Meilensteinen und ein längeres Überleben zum Teil nicht unmittelbar nach dem Gentransfer, sondern erst in der weiteren Entwicklung der Kinder beobachtet werden. Für eine adäquate Beurteilung dieser Endpunkte ist eine ausreichend lange Beobachtungszeit notwendig.

Publikationstyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec werden Studien eingeschlossen, für die Ergebnisberichte in ausreichender Qualität vorliegen. In erster Linie sind dies Studienberichte (inklusive Anhänge) sowie „peer-reviewed“ Volltextpublikationen der Studien. Ergänzend werden, soweit vorhanden, auch Ergebnisberichte aus Studienregistern für die Bewertung herangezogen. Nicht berücksichtigt werden Publikationen ohne ausreichende Berichterstattung zur Einschätzung der Qualität der Studiendaten, wie bspw. Kongressbeiträge.

Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

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

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	5q13-assoziierte SMA mit biallelischer Mutation von <i>SMN1</i> und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens	Andere Erkrankung (z. B. SMARD1 ¹⁷) Anderer Schweregrad (> 3 <i>SMN2</i> -Kopien)
2	Intervention	Für Abschnitt 4.3.1: Onasemnogen-Abeparvovec, einmalige intravenöse Applikation entsprechend Fachinformation Für Abschnitt 4.3.2.3 zusätzlich Nusinersen 12 mg Dosierung (Anwendung gemäß Fachinformation)	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ^a	Keine Einschränkung ^a
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
5	Studientyp	Für Abschnitt 4.3.1: RCT Für Abschnitt 4.3.2.3: Prospektiv geplante interventionelle Studien ^b	Für Abschnitt 4.3.1: keine RCT Für Abschnitt 4.3.2.3: Nicht prospektiv geplante, nicht interventionelle Studien, z.B. retrospektive Studien, Beobachtungsstudien ^b

¹⁷ SMARD1 = Spinale Muskelatrophie mit Atemnot (spinal muscular atrophy with respiratory distress); SMARD1 wird nicht durch Mutationen im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5q13 verursacht, sondern durch Mutationen in einem anderen Gen (IGHMBP2) auf Chromosom 11q13.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
6	Studiendauer	≥ 1 Jahr	< 1 Jahr
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Ergebnisberichte in Studienregistern	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne ausführliche Ergebnisberichte, Poster und/oder Konferenz Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
9	Registereintrag	-	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d.h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) (nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library)
^a Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wird keine Einschränkung auf eine Vergleichsintervention in den Studien vorgenommen, sondern Nusinersen als Intervention in die Einschlusskriterien aufgenommen. Auf eine Suche nach der Intervention Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen und BSC wurde verzichtet, da dies der zVT für symptomatische SMA Typ III Patienten entspricht und für diese Patientenpopulation keine Daten für Onasemnogen-Abeparvovec vorliegen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach RCT, die Onasemnogen-Abeparvovec und die zweckmäßige Vergleichstherapie direkt vergleichen. RCT liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt. ^b Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird eine Einschränkung ausschließlich auf prospektiv geplante interventionelle Studien und nicht auf einen bestimmten Studientyp vorgenommen. Dieser Suche vorangestellt ist im vorliegenden Dossier eine Recherche nach RCT. RCT liegen für das zu bewertende Arzneimittel nicht vor, die entsprechende Recherche wurde lediglich der Vollständigkeit halber durchgeführt.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ am 18.02.2021 durchgeführt. Eine Suche in weiteren Datenbanken erfolgte nicht.

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

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 18.02.2021 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (Anhang 4-B). Aufgrund des hohen Datenzugriffs wegen der COVID-19-Pandemie war der Zugriff auf die Daten im WHO ICTRP nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund konnte eine Suche auf der Seite des ICTRP zwar durchgeführt werden, jedoch war der Zugriff auf die individuellen Studienregistereinträge nicht möglich. Die gefundenen Treffer wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, jedoch konnten keine Referenzen (PDF-Dateien) erstellt werden. Für Studien, die in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen wurden, wurde zusätzlich in der AMIS-Datenbank und über das Suchportal der EMA gesucht. Eine zusätzliche Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurde nicht durchgeführt.

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

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹⁸. 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.

Am 06.03.2021 wurde zusätzlich nach Ergebnisberichten zu Studien, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurden (Studienpool), auf der Internetseite des G-BA gesucht. Potenziell relevant sind die Studien des zu bewertenden Arzneimittels Onasemnogen-Abeparvovec sowie Informationen zum Wirkstoff Nusinersen. Beide Wirkstoffe wurden bereits vom G-BA bewertet (Onasemnogen-Abeparvovec (Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549, Verfahren ausgesetzt); Nusinersen (Erstbewertung: Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294, Beschluss liegt vor; Neubewertung: Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614, Beschluss liegt noch nicht vor)).

Von den oben beschriebenen Vorgaben wurde nicht abgewichen.

Zusätzlich wurde auf der Seite des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) über die *Evidence Search* nach Ergebnisberichten zu Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurden (Studienpool) gesucht.

¹⁸ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Im ersten Schritt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet. Im Rahmen dieser endpunktübergreifenden Bewertung werden sowohl das grundsätzliche Studiendesign (kontrolliert, randomisiert, offen, ...) als auch spezifische Aspekte der Studiendurchführung (z. B. Verblindung und Verdeckung der Gruppenzuteilung) berücksichtigt. Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse unabhängig von der sonstigen Qualität der Studie grundsätzlich als hoch bewertet. Diese Einschätzung hat nicht zur Konsequenz, dass

aus den vorhandenen Daten bei guter Studienqualität und ausreichend großen Effekten („dramatischen Effekten“) keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können¹⁹.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)²⁰. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-²¹ bzw. STROBE-Statements²² folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

¹⁹ Gerade bei einer Erkrankung wie SMA Typ 1, deren Therapiemöglichkeiten limitiert sind und die ohne Behandlung ausnahmslos zu einem frühen Tod der Patienten führt, ist der Beleg eines Zusatznutzens auf Basis von unkontrollierten Studien möglich, wenn der beobachtete Effekt ausreichend groß ist. In einer ersten Näherung wird vom IQWiG und G-BA vorgeschlagen, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ heranzuziehen [10, 11].

²⁰ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

²¹ 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.

²² 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.

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

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

Bei den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec (Abschnitt 4.3.2.3.1.1), handelt es sich um interventionelle Studien ohne Kontrollgruppe. Für diesen Studientyp sind weder das CONSORT-Statement, noch das TREND- noch das STROBE-Statement konzipiert. Sowohl das TREND- als auch das STROBE-Statement bauen auf dem CONSORT-Statement auf. Dabei sind Items, die die Randomisierung betreffen, entfernt und durch zusätzliche Fragen zur Auswahl und Charakterisierung der Kontrollgruppe ersetzt [21, 22]. Damit eignen sich TREND und STROBE für die Beschreibung des Studiendesigns einarmiger Interventionsstudien nicht besser als das CONSORT-Statement. Dementsprechend werden für die Darstellung des Studiendesigns der abgeschlossenen Zulassungsstudien CL-303, CL-302 und CL-101 die Items #2b bis #14 des CONSORT-Statements verwendet und jeweils nichtzutreffende Items kommentiert. Entsprechend wird auch mit der laufenden Phase-III-Studien CL-304 verfahren. Die ausgefüllten Formulare sind in Anhang 4-E dokumentiert. Laufende und abgeschlossene Studien, für die noch keine abschließenden Daten in einem finalen klinischen Studienbericht vorliegen, werden in die Beschreibung des Zusatznutzens integriert und zur strukturierten Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben.

Für Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen in der Patientenpopulation A untersuchen ist mit der Studie ENDEAR eine RCT in die Bewertung eingeschlossen, von der jedoch lediglich die Interventionsgruppe (Nusinersen) in die Bewertung eingeschlossen wird. Patienten, die in der Studie ENDEAR eingeschlossen waren, wurden in der *Open-Label-Extension* (OLE)-Studie SHINE weiter nachbeobachtet und mit Nusinersen behandelt. Für die Darstellung späterer Zeitpunkte werden die Daten der Patienten, die in ENDEAR (Interventionsgruppe) und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, in die Bewertung eingeschlossen. Des Weiteren wird die Studie CS3A, bei der es sich um eine interventionelle Studie ohne Kontrollgruppe handelt, in den vorgelegten indirekten Vergleich eingeschlossen (ausschließlich Nusinersen-Behandlungsgruppe mit 12 mg). Für die Studie ENDEAR und die Studie CS3A wird ein CONSORT-Statement (Items #2b – #14) und für die Studie SHINE wird ein TREND-Statement ausgefüllt (s. Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Patienten, die in die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 eingeschlossen wurden, wurde das Alter, das Geschlecht, das Gewicht und das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome und das mittlere Alter bei genetischer Diagnose als Baseline-Charakteristika erfasst. Des Weiteren wurde in allen drei Studien zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (Baseline) der CHOP-INTEND-Wert erhoben, sowie die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen bei Atmung und Ernährung.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustand, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkung oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [13]. Dementsprechend sind für die Bewertung grundsätzlich Endpunkte relevant, die eine Einschätzung der Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die genannten Aspekte zulassen. Darüber hinaus sollen Endpunkte „patientenrelevant“ sein, d. h. der Endpunkt soll abbilden, wie eine „Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [10].

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Anwendungsgebiet A sind die in Tabelle 4-5 aufgelisteten Endpunkte patientenrelevant.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

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

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wird in den bewertungsrelevanten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec als kombinierter Überlebensendpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung für ≥ 16 Stunden am Tag an mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen (= dauerhafte Beatmung) operationalisiert. Für eine adäquate Auswertung des Endpunktes und einer Einschätzung potenzieller qualitativer oder quantitativer Heterogenität werden ebenfalls die einzelnen Komponenten des Endpunkts berichtet, wobei das Ereignis „Tod“ der Kategorie „Mortalität“ zugeordnet wird. Der kombinierte Endpunkt als auch seine einzelnen Komponenten werden auch vom G-BA im Anwendungsgebiet SMA als patientenrelevant angesehen [11, 23, 24].

Entsprechend publizierten Daten zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 erreichen ca. 90 % der Patienten diesen kombinierten Endpunkt bis zu einem Alter von 2 Jahren [12]. Die Lebenserwartung von Patienten mit SMA Typ 1 ist niedrig. Ohne intensive Intervention verstirbt ein Großteil der Patienten in einem Alter von < 2 Jahren [25-31].

Tabelle 4-6: Überleben (kein Eintreten des Todes) von Patienten mit SMA Typ 1 nach [32]

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

Das tatsächliche Überleben (kein Eintreten des Todes) der Patienten kann durch intensive unterstützende Maßnahmen (v. a. in Bezug auf Atmung und Ernährung) im Vergleich zum natürlichen Verlauf verlängert werden [28, 30, 31, 33, 34]. Eine Verlängerung des Überlebens ist aufgrund der Schwere der Erkrankung jedoch nicht das primäre Ziel bei der Behandlung der Erkrankung, weil unklar ist, ob ein Überleben mit akzeptabler Lebensqualität erreicht werden kann oder ob es sich um eine „Verlängerung des Leidens“ handelt (s. auch Ausführungen zum therapeutischen Bedarf in Modul 3.2.2). Auch in kürzlich veröffentlichten Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 [12, 28, 29] ist das Überleben der Patienten stark davon abhängig, ob und in welchem Ausmaß unterstützende Maßnahmen zur Beatmung angeboten werden: Pane et al. berichten 2018, dass ein Überleben in einem Alter über 2 Jahre in der Regel nur dann möglich ist, wenn eine Sonde gelegt wird und über 16 Stunden/Tag beatmet wird [35]. Gregoretti et al. 2013 beobachteten ein Überleben von 2 Jahren nur bei 1,3 % der Kinder, für die keine unterstützenden Maßnahmen eingesetzt wurden und deutlich höhere Anteile bei nicht-invasiver oder invasiver Beatmung (über 90 % der Patienten mit Tracheotomie) [34]. De Sanctis et al. untersuchten eine Kohorte von Patienten, bei denen 50 % mit typischem Verlauf bis zum Alter von 2 Jahren verstorben waren. Die Patienten, die nach 2 Jahren nicht verstorben und noch unter Beobachtung waren, hatten alle eine Gastrostomie und entweder eine Tracheotomie oder andere ventilatorische Unterstützung [36]. In den Niederlanden werden invasive Maßnahmen zur Beatmung in der Behandlung von SMA-Typ-1-Patienten nur zurückhaltend eingesetzt, weil der Vorteil für die Lebensqualität der Kinder nicht klar ist. Dementsprechend wird in zwei Publikationen zu niederländischen Kollektiven berichtet, dass 14/16 Patienten (88 %) nach 19 Monaten verstorben waren [37] bzw. 74 % (von 34) innerhalb eines Jahres [27]. Ohne Therapien, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, ist die individuelle Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 somit eine Abwägung zwischen invasiven supportiven Maßnahmen und einem frühen Versterben der Patienten. Damit trägt die Operationalisierung des Überlebens als kombinierter Endpunkt den spezifischen Charakteristika der SMA Typ 1 Rechnung.

Kombinierte Endpunkte sollen sich grundsätzlich aus einzelnen Komponenten zusammensetzen, die jede für sich sowohl patientenrelevant als auch separat ausgewertet sind [10]. Die einzelnen Komponenten sollen darüber hinaus von vergleichbarer Schwere und gleichgerichtet sein. Eine dauerhafte Beatmung kann den Tod eines Patienten hinauszögern [38]. Auf der anderen Seite würden Patienten, die über 16 Stunden pro Tag einer künstlichen Beatmung bedürfen, mit hohem Risiko ohne die Möglichkeit dieser intensiven Behandlung zeitnah an der

Erkrankung versterben. Atemwegsversagen ist eine der häufigsten Todesursachen für Patienten mit SMA Typ 1 [27, 32, 39]. Wenn eine Intubation oder Tracheotomie nicht angeboten oder nicht angenommen wird, führt ein akutes Atemversagen in der Regel zum Tod [40]. Ob eine dauerhafte künstliche Beatmung durchgeführt wird, ist dabei nicht ausschließlich davon abhängig, ob damit akut das Versterben des Patienten verhindert werden kann, sondern von der individuellen Entscheidung der Patienten bzw. der Familien. Von der Schwere des Krankheitszustands ist der Tod und die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung somit näherungsweise gleichzusetzen.

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

In einer weiteren bewertungsrelevanten Studie, der ENDEAR-Studie [41] weicht die Operationalisierung der ventilatorischen Komponente des Endpunkts ab. In allen eingeschlossenen Studien wird die Kombination der Ereignisse Tod und dauerhafte Beatmung als adäquate Operationalisierung des Überlebens eingestuft („Surrogat für Tod“). Trotz abweichender Operationalisierungen ist der Endpunkt für die eingeschlossenen Studien ausreichend vergleichbar. Eine mögliche Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec ist nicht ausgeschlossen, da in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Endpunkt per Definition früher erreicht wird [11].

Tabelle 4-7: Abweichende Operationalisierung der ventilatorischen Komponente (dauerhafte Beatmung) des Überlebensendpunkts in Vergleichsstudien

Studie	Operationalisierung	Kommentar
ENDEAR	Mindestens 16 Stunden Beatmung pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Notwendigkeit einer Tracheotomie	In den Studien ENDEAR wurde – so wie in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – sowohl invasive als auch nicht-invasive Beatmung für mind. 16 Stunden am Tag als „dauerhaft“ gewertet. Die Operationalisierungen unterscheiden sich jedoch darin, ab wie vielen aufeinanderfolgenden Tagen dieses Kriterium erfüllt sein muss: In CL-303, CL-302 und CL-101 ist der Zeitraum mit 14 Tagen kürzer als in ENDEAR (21 Tage) und damit der Endpunkt eher erreicht.
CS3A	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.	Die Operationalisierung der ventilatorischen Komponente entspricht der Operationalisierung, die auch in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 verwendet wurde.

4.2.5.2.2 Morbidität

Die Morbidität von Patienten mit SMA steht in direktem Zusammenhang mit der auftretenden Muskelschwäche (s. auch Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Intensive supportive Maßnahmen, z. B. in Bezug auf Atmung und Ernährung, können den allgemeinen Gesundheitszustand der Kinder verbessern. Nichtsdestotrotz, wird dem Verlust der motorischen Funktion mit diesen Maßnahmen nicht entgegengewirkt und zusätzliche motorische Meilensteine werden nicht erreicht [36].

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

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

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

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

Alle Kinder mit SMA Typ 1 sind von Einschränkungen der respiratorischen Muskulatur betroffen [42]. Ateminsuffizienz und Atemwegsinfektionen stellen eine der häufigsten Todesursachen dieser Patienten dar [25, 43]. Ohne Unterstützung bei der Atmung sterben fast alle SMA-Typ-1-Patienten vor dem Erreichen des 2. Lebensjahres. Durch intensive Maßnahmen (*Bi-level positive airway pressure* (BiPAP), Intubation, Absaugen von Sekreten) kann das Überleben verlängert werden [28, 30, 31, 33, 34]. Die Notwendigkeit solcher Maßnahmen gibt Auskunft über die Schwere der aktuellen Symptomatik und ist damit ein wichtiger Endpunkt für klinische Studien mit SMA-Typ-1-Patienten.

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

- Tägliche Notwendigkeit von unterstützenden Maßnahmen zur Beatmung
- Notwendigkeit invasiver Beatmung (endotracheale Intubation oder Tracheotomie)

- Notwendigkeit von dauerhafter Beatmung über mehr als 16 Stunden pro Tag

Es werden zusätzlich zum kombinierten Überlebensendpunkt die Ergebnisse zum Teilendpunkt dauerhafte Beatmung gesondert dargestellt. Auf die Darstellung weiterer Endpunkte zur Beatmung unabhängig von der Beatmungsdauer wird verzichtet, da diese bereits über die Ergebnisdarstellung des kombinierten Endpunktes sowie der Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten abgedeckt sind [11, 23] (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2.1).

Motorische Funktion: Erreichen von motorischen Meilensteinen und CHOP INTEND

Erreichen von motorischen Meilensteinen

Die Bewertung des Erreichens von motorischen Meilensteinen erlaubt eine Einschätzung der motorischen Entwicklung der Kinder. SMA Typ 1 ist nach der klassischen Definition der Erkrankung darüber definiert, dass freies Sitzen als motorischer Meilenstein ohne kausalen Therapieansatz niemals erreicht wird [40, 44, 45]. SMA Typ 2 ist entsprechend definiert als das Erreichen des motorischen Meilensteins „Freies Sitzen“, nicht aber „Freies Stehen“ oder „Freies Gehen“.

Die Definition von motorischen Meilensteinen der WHO *Multicentre Growth Reference Study Group* sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst. Für die WHO Meilensteine sind zusätzlich Angaben gemacht, in welchem Alter gesunde Kinder einen Meilenstein durchschnittlich erreichen, sowie das erste bis neunundneunzigste Perzentil.

Auch der für SMA Typ 1 wesentliche Meilenstein „unabhängiges Sitzen“ wird teilweise unterschiedlich definiert, z. B. als Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley Scale) oder als aufrechtes Sitzen mit aufrechtem Kopf für mindestens 10 Sekunden ohne Zuhilfenahme von Armen oder Händen um die Position zu stützen (Tabelle 4-8). Die Festlegung der WHO-Arbeitsgruppe basiert auf sechs einfachen, leicht voneinander abzugrenzenden Meilensteinen. Die Bestimmung, ob ein Meilenstein erreicht wird, ist eindeutig und damit wenig fehleranfällig [46].

Tabelle 4-8: WHO Meilensteine (WHO Multicentre Growth Reference Study) [47, 48]

Meilenstein	Beschreibung	Alter (gesunde Kinder)
		• Mittelwert (SD) • Erstes Perzentil bis neunundneunzigstes Perzentil [Monate]
Sitzen ohne Unterstützung	Aufrechtes Sitzen mit aufrechter Kopfhaltung für mindestens 10 Sekunden. Das Kind verwendet weder die Arme noch die Hände als Unterstützung.	• 6,0 (1,1) • 3,8 – 9,2
Krabbeln	Das Kind bewegt sich vorwärts oder rückwärts auf Händen und Knien. Der Bauch berührt dabei nicht den Boden. Mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe.	• 8,5 (1,7) • 5,2 – 13,5

Meilenstein	Beschreibung	Alter (gesunde Kinder) • Mittelwert (SD) • Erstes Perzentil bis neunundneunzigstes Perzentil [Monate]
Stehen mit Unterstützung	Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand (z. B. einem Möbelstück) fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen.	• 7,6 (1,4) • 4,8 – 11,4
Freies Stehen	Das Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehen) mit einem geraden Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts. Es besteht kein Kontakt zu einem Gegenstand oder zu einer Person. Das Kind steht für mindestens 10 Sekunden.	• 11,0 • 6,9 – 16,9
Gehen mit Unterstützung	Das Kind befindet sich in aufrechter Position mit geradem Rücken. Das Kind macht seitliche oder vorwärts gerichtete Schritte während es sich an einem stabilen Gegenstand (z. B. einem Möbelstück) festhält. Ein Bein bewegt sich vorwärts, während das andere einen Teil des Körpergewichts hält. Das Kind vollzieht mindestens 5 Schritte auf diese Art und Weise.	• 9,2 • 5,9 – 13,7
Freies Gehen	Das Kind geht mindestens 5 Schritte unabhängig und in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich vorwärts während das andere Bein den Großteil des Körpergewichts trägt. Es besteht kein Kontakt zu einem Gegenstand oder zu einer Person.	• 12,1 • 8,2 – 17,6

In den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec wurden die motorischen Funktionen mit der Bayley Scale erfasst. Die “Bayley Scale” (Bayley Scale of Infant and Toddler Development v.3; BSIDv03) ist ein umfassendes Bewertungsinstrument zur Erfassung von Entwicklungsverzögerungen bei ansonsten gesunden Kindern. Das Instrument ist validiert für die Verwendung im Baby- und Kleinkindalter [49]. Dacheffekte oder Alterseinschränkung, wie diese für den CHOP INTEND beschrieben sind, sind für den Bayley Scale nicht zu berücksichtigen. Der Bayley Scale misst motorische Meilensteine und motorische Fähigkeiten über das Entwicklungsspektrum und beinhaltet in der Skala zur motorischen Funktion (Subskala Grobmotorik) unter anderem auch Definitionen motorischer Meilensteine (Tabelle 4-9).

In den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 werden für das Erreichen des motorischen Meilensteins „unabhängiges Sitzen“ die Definition entsprechend dem Item #26 des Bayley Scales verwendet. Das Erreichen des motorischen Meilensteins „Kopfkontrolle“ wurde in den Studien definiert als mindestens ≥ 3 Sekunden ohne Unterstützung (entsprechend Item #4 des Bayley Scales). Das Erreichen des motorischen Meilensteins „freies Gehen“ wurde in den Studien definiert als mindestens 3 unabhängige Schritte, auch wenn der Gang steifbeinig und wackelig ist (entsprechend Item #42 des Bayley Scales).

Tabelle 4-9: Motorische Meilensteine, Definitionen nach Bayley Scale (ausgewählte Items)

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

Weitere Messinstrumente der motorischen Funktion²³

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

The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) wurde speziell für die Bewertung motorischer Fähigkeiten bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert [50, 51]. Der CHOP INTEND kann Werte von 0 bis 64 Punkten annehmen.

²³ In diese Übersicht ist der *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE) nicht eingeschlossen. Die Relevanz und Validität wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Validität des Messinstruments wurde in mehreren Arbeiten bestätigt. Die Publikationen berichten gute psychometrische Eigenschaften des Messinstruments („fit“, „targeting“, „dependency“, „reliability“ and „stability“ [52]). Der CHOP INTEND ist in der Lage zwischen Patienten verschiedener Schweregrade zu differenzieren, was vornehmlich für die Notwendigkeit und des Ausmaßes nicht-invasiver Beatmung gezeigt wurde [51].

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wird nach Beginn der SMA-Symptome eine kontinuierliche Verschlechterung der CHOP-INTEND-Werte beobachtet [12, 28, 29, 44], eine Verbesserung des aktuellen Gesundheitszustandes ist ohne eine Therapie, die den tatsächlichen Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann, nicht zu erwarten. Aus diesen Gründen erachtet auch der G-BA jeglichen über den CHOP INTEND gemessenen Fortschritt motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant, auch wenn keine formal validierte MCID²⁴ vorliegt [23].

CHOP INTEND-Werte von > 40 werden bei Patienten mit SMA Typ 1 im natürlichen Verlauf nicht oder fast nie erreicht [44], sodass 40 Punkte als ein geeigneter Schwellenwert zur Bewertung der Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec angesehen wird. Ein Wert von ≥ 50 Punkten ist von der Größenordnung in einem Bereich, der in der PNCR-Studie²⁵ für Kinder mit SMA Typ 2 berichtet wurde [12]. Dementsprechend würde das Erreichen eines solchen Wertes mit hoher Wahrscheinlichkeit auch mit dem Erreichen wesentlicher Meilensteine wie z. B. unabhängigem Sitzen korrelieren, ein Meilenstein, welcher ebenfalls mit einem SMA-Typ-2-Phänotyp in Verbindung gebracht wird. Ein Wert von ≥ 60 stellt den effektiven Maximalwert des CHOP INTEND dar. Bei Erreichen solch hoher Werte ist der Bayley Scale ein Messinstrument, welches dann eine weiter differenzierte Bewertung ermöglicht.

Bayley Scale

Der „Bayley Scale“ (*Bayley Scale of Infant and Toddler Development* v.3; BSIDv03) ist ein umfassendes Bewertungsinstrument zur Erfassung von Entwicklungsverzögerungen bei ansonsten gesunden Kindern. Das Instrument ist validiert für die Verwendung im Baby- und Kleinkindalter [49]. Dacheffekte oder Alterseinschränkung, wie diese für den CHOP INTEND beschrieben sind, sind für den Bayley Scale nicht zu berücksichtigen. Der Bayley Scale misst motorische Meilensteine und motorische Fähigkeiten über das Entwicklungsspektrum.

Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE); Studie ENDEAR/SHINE

Die Subskala 2 des HINE umfasst bewusstes Greifen, die Fähigkeit zu treten, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen und somit die relevanten motorischen Meilensteine. Die HINE-Scale bewertet patientenrelevante Komponenten der motorischen Funktion. Im Gegensatz zu der Bewertung des unabhängigen Sitzens nach WHO bzw. Bayley Scale sowie

erörtert [24], das Messinstrument ist jedoch nur für SMA Typ 2 und 3 entwickelt. Die Erhebung erfordert, dass die Kinder kooperieren und Befehlen folgen, weswegen ein Einsatz bei Kindern < 2 Jahre nicht valide ist. Onasemnogen-Abeparvovec ist derzeit in Europa lediglich zur Behandlung von SMA Typ 1 zugelassen, Studien, in denen der HFMSE als Messinstrument verwendet wurde, wurden für die Bewertung nicht herangezogen.

²⁴ MCID = *minimally clinically important difference* (minimale klinisch relevante Differenz)

²⁵ PNCR = *Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA*; es handelt sich um eine Studie zum natürlichen Verlauf der spinalen Muskelatrophie.

der Kopfkontrolle (Bayley Scale) ist die Dauer der Aufrechterhaltung des sitzenden Zustands bzw. das Halten des Kopfes nicht mitefassen. Als unabhängiges/freies Sitzen werden die beiden Kategorien „stable sit“ und „pivots“ gewertet und als „Kopfkontrolle“ wird „all the time upright“ (HINE-2 Score 2) gewertet (Supplementary Appendix zu [41]).

Beeinträchtigung der bulbären Muskulatur und des Gastrointestinaltraktes

Von der generalisierten Muskelschwäche der Patienten mit SMA ist auch die bulbäre Muskulatur betroffen, wodurch es zu Schluck-, Saug- und Sprachstörungen kommt. Damit sind wesentliche Aktivitäten des täglichen Lebens, vor allem die Nahrungsaufnahme betroffen [33]. Weitere gastrointestinale Probleme sind verzögerte Magenentleerung, Obstipation und gastro-ösophagealer Reflux [25, 26]. Unterernährung der Patienten sollte unbedingt vermieden werden, da dadurch die Entwicklung zusätzlich negativ beeinträchtigt, die Muskelschwäche verstärkt wird und Infekte schlechter abgewehrt werden können [53]. Ist die Nahrungsaufnahme auf normalem Weg nicht möglich oder nur unzureichend möglich sind zusätzliche Maßnahmen notwendig.

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

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

Hospitalisierung

SMA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die durch eine rapide Verschlechterung des Gesundheitszustands und eine niedrige Lebenserwartung gekennzeichnet ist. Die generalisierte Muskelschwäche führt zu diversen Komplikationen, die häufig zu stationären Krankenhausaufenthalten der Kinder führen [12]. Für eine Erhöhung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Familie ist eine überwiegende Heimversorgung anzustreben. Darüber hinaus signalisiert eine Hospitalisierung eine akute schwerwiegende Verschlechterung des Zustandes.

Sowohl die Anzahl an Hospitalisierungen als auch die durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte sind patientenrelevante Endpunkte [23].

Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher muss für die Bewertung ein indirekter Vergleich der Behandlungen vorgenommen werden. In Tabelle 4-10 sind die Endpunkte zur Erfassung der Morbidität aufgelistet, für die vergleichbare Daten zur Behandlung mit Nusinersen vorliegen und die zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung herangezogen werden. Diese Liste umfasst nur einen Teil der patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Morbidität zur Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, für die keine vergleichbaren Daten vorliegen (z. B. Gedeihfähigkeit, nicht-orale Ernährung, Bayley Scale), sind im Dossier zur Erstbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec dargestellt und im vorliegenden Dossier daher nicht im Detail beschrieben [14]. Des Weiteren werden die aktuellen Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Bayley Scale und Verwendung nicht-oraler Ernährungsunterstützung der Studien CL-304 (Datenschnitt Juni 2020 und CL-302 (Daten zum Studienende) in Anhang 4-G ergänzend berichtet, da diese zum Zeitpunkt der Zulassung im Mai 2020 und somit für das erste Dossier noch nicht vorlagen. Ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht dargestellt werden, da keine vergleichbaren Daten für die Behandlung mit Nusinersen vorliegen.

Tabelle 4-10: Morbidität – Im indirekten Vergleich berücksichtigte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Ergebnisse (Abschnitt)
Morbidität	
Dauerhafte Beatmung (Teilendpunkt des Mortalitätsendpunkts «Überleben»)	4.3.2.3.3.3, 4.3.2.3.3.4, 4.3.2.3.3.5, 4.3.2.3.3.6
Motorische Funktion • Erreichen von motorischen Meilensteinen (Bayley Scale, HINE, WHO) • CHOP INTEND	
Hospitalisierungen	

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der direkt den Einfluss der Erkrankung sowie der Interventionen auf das Leben der Patienten abbildet. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung präferiert der G-BA die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl mit einem generischen als auch mit einem krankheitsspezifischen Messinstrument, sofern dies für die jeweilige Altersgruppe angemessen und verfügbar ist [24]. Bei älteren Patienten mit SMA Typ 2 oder 3 kommt der spezifische Fragebogen PedsQL zum Einsatz. Der PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*) vereint generische Aspekte mit krankheitsspezifischen Modulen. Der PedsQL 3.0 Neuromuscular Module wurde entwickelt um die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern von 2-18 Jahren mit neuromuskulären Erkrankungen inklusive SMA zu erfassen,

wobei auch dieses Modul nicht explizit in Patienten mit SMA validiert ist [54]. Die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec in den klinischen Studien behandelt wurden, sind < 1 Jahr alt gewesen, sodass das Messinstrument für diese Patienten nicht geeignet ist.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte gestaltet sich für Patienten mit SMA Typ 1 und früh behandelte Patienten mit bis zu 3 SMN2-Kopien als schwierig. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 waren die Patienten < 8 Monate alt und konnten nicht sprechen oder sich zu ihrem Gesundheitszustand und ihrer Lebensqualität äußern. Eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist somit bei diesen Patienten nicht möglich.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

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

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

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

4.2.5.3 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 Heterogenitätsschätzung²⁶ 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 verwendet²⁷ 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^{28, 26} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen mit CL-303, CL-302 und CL-101 drei abgeschlossene Studien des pharmazeutischen Unternehmers vor (Abschnitt 4.3.2.3.1.1). Es handelt sich um einarmige Studien, die einen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zulassen.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Eine Sensitivitätsanalyse wurde ausschließlich für den Endpunkt Erreichen von motorischen Meilensteinen durchgeführt. Für die Phase-III-Studien CL-303 und CL-302 wurden die motorischen Meilensteine nach Bayley Scale und WHO von Studienbeginn an erhoben. In der Phase-I-Studie CL-101 wurden die motorischen Meilensteine nach Bayley Scale hingegen nicht von Studienbeginn an erfasst, sondern erst im Nachhinein durch Sichtung der Videos und somit ist der Zeitpunkt des Erreichens des motorischen Meilensteins nach Bayley Scale nicht immer sicher erfasst. Aus diesem Grund wurden hier neben dem Vergleich der zusammengefassten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der Studie ENDEAR/SHINE, auch der Vergleich der zusammengefassten Studien CL-303 und CL-302 mit der Studie ENDEAR/SHINE als Sensitivitätsanalyse ergänzend dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung liegen keine RCT oder indirekten Vergleiche auf Basis von RCT vor, deshalb wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen (statistische Testung auf Interaktion) zu den Auswertungen des vorgelegten indirekten Vergleichs verzichtet. Dies folgt der Einschätzung des IQWiG, welches eine Durchführung von Subgruppenanalysen für einen historischen Vergleich ebenfalls als nicht sinnvoll erachtet [55].

In der abgeschlossenen Studie CL-101 waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant, auch in der abgeschlossenen Studie CL-302 waren keine Subgruppen im Studienprotokoll gelistet. In der Studie CL-303 waren folgende Subgruppen a priori im Studienprotokoll definiert:

- Patienten mit 1 SMN2-Kopie
- Präsymptomatische Patienten

- Patienten mit der modifizierenden Mutation c.859G>C im SMN2-Gen

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

Für weitere mögliche Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter bei Diagnose und Krankheitsdauer werden die Subgruppen deskriptiv für die abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 (gepoolt) in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

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 darstellen²⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche³⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)³¹ und Rücker (2012)³² 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 ist³³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

²⁹ 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.

³⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

³¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

³² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

³³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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^{34, 35, 36}

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

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

Es liegen keine RCT mit Onasemnogen-Abeparvovec vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich oder eine Netzwerk-Metaanalyse auf Basis von RCTs für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht durchgeführt. Es wird ein indirekter Vergleich einzelner Studienarme durchgeführt (historischer Vergleich).

Für den historischen Vergleich der Wirksamkeit wurden für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Einzelergebnisse der beiden Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE und Ergebnisse der Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Werte verwendet.

³⁴ 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.

³⁵ 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

³⁶ 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.

Für den historischen Vergleich der Verträglichkeit wurden die Studien ENDEAR und CS3A genutzt.

Für die Ereigniszeit-Endpunkte wurden die Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst mit Hilfe der Software „Digitizeit“ (Version 2.1.4, I. Bormann, <http://www.digitizeit.de/de/>) aus den Kaplan-Meier Plots des Nusinersen-Dossiers 2020, Modul 4A4 extrahiert. Eine Rekonstruktion der Daten erfolgte dann mit der Methode von Guyot et al [56].

Die Hazard Ratios, ihre 95%- und 99%-Konfidenzintervalle und der entsprechende p-Wert wurden mit Hilfe des Cox-Modells errechnet.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen wurden den Häufigkeiten der Wert $\frac{1}{2}$ hinzuaddiert, um relative Risiken berechnen zu können (siehe z.B. IQWiG, 2020 [10]; Sweeting et al, 2004 [57]). Die Odds Ratio, das relative Risiko und die Risiko-Differenz sowie deren 95%- und 99%-Konfidenzintervalle wurden sodann mit Hilfe logistischer Regressionsmodelle ermittelt. Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test genutzt.

Mittelwerte und Standardabweichungen der metrischen Endpunkte aus den Einzelstudien wurden zunächst als gewichtete Mittelwerte und gewichtete Standardabweichungen zusammengefasst. Dabei wurde der gepoolte Mittelwert berechnet als

$$m_{pool} = (m_1 \cdot n_1 + m_2 \cdot n_2) / (n_1 + n_2)$$

wobei m_1 und m_2 die Mittelwerte der beiden Einzelstudien und n_1 und n_2 die Anzahl Beobachtungen in den Einzelstudien sind.

Die gepoolte Standardabweichung wurde als

$$s_{pool} = \sqrt{((n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2) / (n_1 + n_2 - 2)}$$

ermittelt, wobei s_1 und s_2 die Standardabweichungen der beiden Einzelstudien darstellen.

Die Berechnung der Rate Ratios erfolgte auf Basis der Anzahl Hospitalisierungen und der Personenzzeit auf Basis von verallgemeinerten linearen Modellen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Diese Information ist im April 2021 aktuell.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen ausschließlich abschließende klinische Studienberichte zu den abgeschlossenen Studien CL-101, CL-303 und CL-302 vor. Hierbei handelt es sich um einarmige Studien. Für die laufenden Studien CL-304 (ausschließlich Kohorte 1 abgeschlossen³⁷) und LT-001 werden die vorliegenden Daten des aktuellsten Datenschnittes vom 11. Juni 2020 im Dossier ergänzend dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

³⁷ Die finalen und qualitätsgesicherten Daten liegen auch für Kohorte 1 noch nicht vor. Der Studienbericht für Kohorte 1 wird zum Juli 2021 erwartet.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

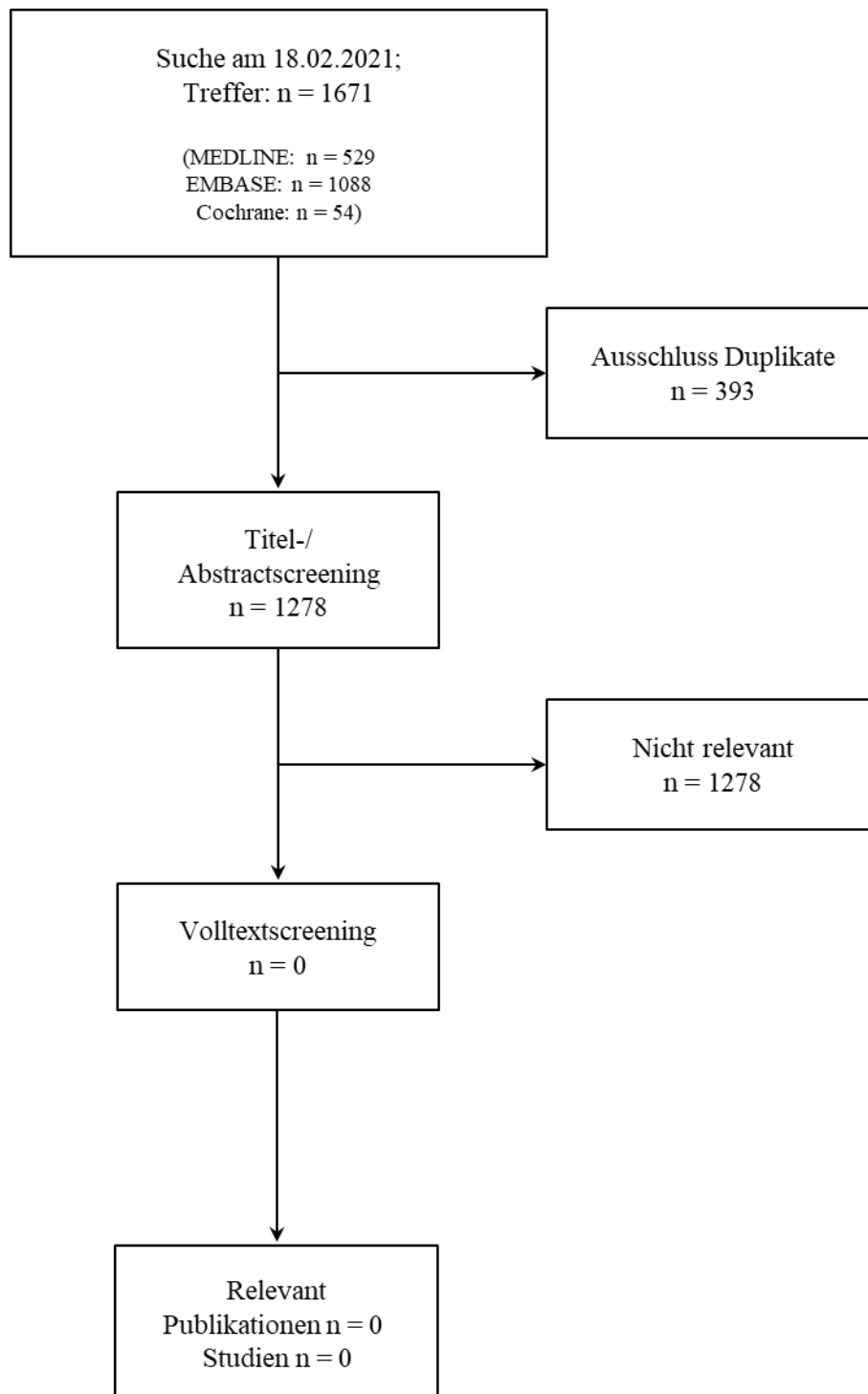


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abbildung 1 graphisch dargestellte Literaturrecherche wurde am 18.02.2021 durchgeführt. Es wurden an die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategien verwendet, die in Anhang 4-A dokumentiert sind.

Es wurden 1278 Treffer erhalten (ohne Dubletten), Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind erwartungsgemäß nicht enthalten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	Ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden weder vom pharmazeutischen Unternehmer noch von Dritten RCT im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Eine systematische Recherche in Studienregistern nach RCT ergab dementsprechend keine Treffer. Die ausgeschlossenen Treffer mit dem jeweiligen Ausschlussgrund sind in Anhang 4-D gelistet. Die Studienregisterrecherche wurde am 18.02.2021 (clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP) durchgeführt. Aufgrund

des hohen Datenzugriffs wegen der COVID-19-Pandemie war der Zugriff auf die Daten im WHO ICTRP nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund konnte eine Suche auf der Seite des ICTRP zwar durchgeführt werden, jedoch war der Zugriff auf die Studien nicht möglich.

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 4-11) 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 4-14: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 06.03.2021 nach „Onasemnogen“ und „Zolgensma“ gesucht. Es wurde das Verfahren zur Erstbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec (Vorgangsnummer 2020-07-01-D-549, Verfahren ausgesetzt) im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 identifiziert. Jedoch konnten in den Unterlagen zur Nutzenbewertung keine RCT identifiziert werden. Da keine RCT mit Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt wurden, wurden auch in der Erstbewertung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausschließlich einarmige Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Es wurden weder vom pharmazeutischen Unternehmer noch von Dritten RCT im Anwendungsgebiet durchgeführt. Entsprechend sind keine RCT im Studienpool enthalten.

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 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.³⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 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 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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

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

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

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Dementsprechend sind indirekte Vergleiche auf Basis von RCT nicht durchführbar.

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 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*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 – Weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CL-101, START	Ja	Ja	Abgeschlossen	24 Monate	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 6,7 x 10 ¹³ vg/kg (Kohorte 1) Onasemnogen-Abeparvovec 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg (Kohorte 2) ³⁹
CL-303, STRIVE-US	Ja	Ja	Abgeschlossen	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Ja	Ja	Laufend	Follow-Up bis zu 15 Jahre nach Gentherapie	Beobachtungsstudie
CL-302, STRIVE-EU	Ja	Ja	Abgeschlossen	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg ⁴⁰
CL-304, SPRINT	Ja	Ja	Kohorte 1: Abgeschlossen Kohorte 2: Laufend	In Abhängigkeit der Anzahl der SMN2-Kopien bis zu einem Alter von 18 oder 24 Monaten	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg
CL-102 ⁴¹ , STRONG	Ja	Ja	Laufend	12 Monate nach Gentransfer	Onasemnogen-Abeparvovec, intrathekal 6,0 x 10 ¹³ vg (Dosis A) 1,2 x 10 ¹⁴ vg (Dosis B)

³⁹ Die Konzentration von 1,1 x 10¹⁴ vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). In der Studie ist die Konzentration mit 2,0 x 10¹⁴ vg/kg angegeben; diese Angabe beruht auf einer weniger exakten Methode (qPCR = quantitative PCR) zur Bestimmung der Konzentration, nicht aber auf einer tatsächlich unterschiedlichen Konzentration.

⁴⁰ Die Angabe „1,1 x 10¹⁴ vg/kg“ in den neueren Studien CL-302, CL-303 und CL-304 entspricht der Konzentration von 2,0 x 10¹⁴ vg/kg in der Studie CL-101. Der einzige Unterschied besteht in der Messmethode zur Bestimmung der Konzentration (ddPCR vs. qPCR), es besteht kein Unterschied in der Konzentration als solcher.

⁴¹ Die Studie CL-102 ist mit dem Zulassungsdossier eingereicht worden und auch im EPAR als Studie gelistet. Onasemnogen-Abeparvovec wurde in der Studie jedoch nicht zulassungskonform angewendet (intrathekal) und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CL-306	Nein	Ja	Laufend	Bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg
LT-002 Longterm follow-up der CL-303, CL-302, CL-304, CL-306 sowie CL-102	Nein	Ja	Laufend	Follow-Up bis zu 15 Jahre nach Gentherapie	Beobachtungsstudie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-35 sind zum 12.04.2021 aktuell.

Die Tabelle 4-35 stellt die abgeschlossenen und laufenden Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Novartis Gene Therapies) mit dem zu bewertenden Arzneimittel dar. Insgesamt umfasst das Entwicklungsprogramm 8 Studien (6 Interventions- und 2 Beobachtungsstudien). Die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sind abgeschlossen und die finalen klinischen Studienberichte liegen vor. Die Studie CL-304 ist teilweise abgeschlossen. Der Datenbankschluss für die Kohorte 1 der Studie CL-304 war am 29. Januar 2021, allerdings liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein finaler klinischer Studienbericht mit abschließenden Daten vor. Bei den weiteren Studien (LT-001, CL-304 Kohorte 2, CL-306, CL-102 und LT-002) handelt es sich um laufende Studien, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen. Die neuesten Daten der noch laufenden Studien (inkl. Kohorte 1 der Studie CL-304⁴²) sind Daten des Datenschnitts vom 11. Juni 2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

⁴² Die finalen und qualitätsgesicherten Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie CL-304 liegen noch nicht vor. Der Studienbericht wird für Juli 2021 erwartet.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht oder nur teilweise für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht berücksichtigt	
CL-102, STRONG	SMA Typ 2, intrathekale Anwendung (keine fachinformationskonforme Anwendung)
CL-306	Laufende Studie, keine Daten verfügbar. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist nicht gegeben [11]
LT-002	Laufende Studie, keine Daten verfügbar.
Teilweise berücksichtigt	
Die Studien LT-001 und CL-304 sind noch nicht vollständig abgeschlossen. Die Studie LT-001 wurde aufgrund der längeren Beobachtungszeit nicht für den indirekten Vergleich herangezogen. Die Studie CL-304 wurde aufgrund von Unterschieden in der Studienpopulation bzw. zu kurzer Nachbeobachtungszeit nicht in einen indirekten Vergleich eingeschlossen (s. Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Für die Kohorte 1 der Studie CL-304 liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein finaler klinischer Studienbericht vor.	
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Beobachtungsstudie zur Langzeitbeobachtung von Patienten, die zuvor in der CL-101 eingeschlossen waren. Die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 11. Juni 2020 werden ergänzend im Dossier dargestellt.
CL-304, SPRINT	Die Studie CL-304 ist eine laufende Studie, ausschließlich die Kohorte 1 ist abgeschlossen (Datenbankschluss 29. Januar 2021). Jedoch liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein finaler klinischer Studienbericht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung vor. Der Studienbericht wird im Juli 2021 erwartet. Die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts vom 11. Juni 2020 werden ergänzend dargestellt.

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.

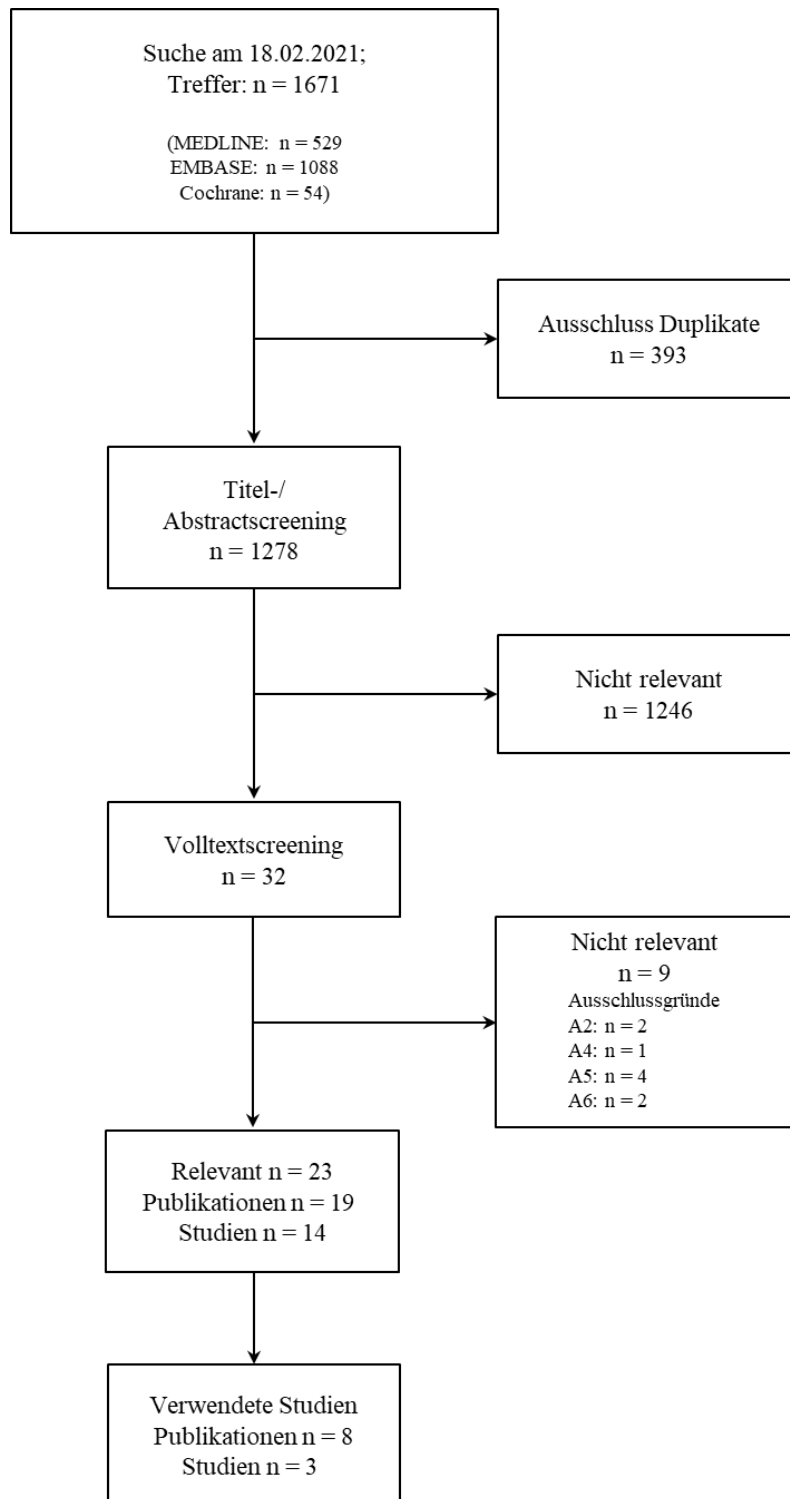


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Weitere Untersuchungen)

Die in Abbildung 3 graphisch dargestellte Literaturrecherche wurde am 18.02.2021 durchgeführt. Es wurden an die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategien verwendet, die in Anhang 4-A dokumentiert sind.

Es wurden 1278 Treffer erhalten (ohne Dubletten), dabei wurden 23 relevante Publikationen von 14 Studien identifiziert. Vier der 23 relevanten Publikationen waren identisch, sodass insgesamt 19 unterschiedliche Publikation identifiziert wurden. Innerhalb der 14 Studien wurden 3 Studien identifiziert, die für den indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei SMA Typ 1 Patienten herangezogen wurden.

Relevante Publikationen der in den ITC eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel⁴³:

- Lowes et al. 2019 [59]
- Al-Zaidy et al. 2019 [60]
- Mendell et al. 2017 [61]
- Al-Zaidy et al. 2019b [62]
- Dabbous et al. 2019 [63]

Relevante Publikationen der in den ITC eingeschlossenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Finkel et al. 2016 [64]
- Finkel et al. 2017 [41]
- Darras et al. 2019 [65]

Die in Tabelle 4-37 aufgelisteten Publikationen wurden für den ITC von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei SMA Typ 1 Patienten nicht herangezogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden generell für Studien festgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec geeignet sind, d. h. Studien mit zulassungskonformer Anwendung im zugelassenen Anwendungsgebiet. Für das zu bewertende Arzneimittel liegen z. B. jedoch weder Studien vor, in denen die Patienten bei Behandlung älter als 2 Jahre waren, noch Studien mit symptomatischen Patienten mit ≥ 3 SMN2-Kopien. Selbst wenn entsprechende Studiendaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert werden können, können sie nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden (s. Tabelle 4-37).

⁴³ Des Weiteren wurden im März 2021 die Ergebnisse der Studie CL-303 veröffentlicht [58].

Tabelle 4-37: Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Publikation	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studien im ITC
Nicht berücksichtigt	
Acsadi et al. 2021 (EMBRACE) [66]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Darras et al 2019 (CS2, CS12) [67]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Montes et al. 2019 (CS2, CS12) [68]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302)
De Vivo et al. 2019 (NURTURE) [69]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Mercuri et al. 2018 (CHERISH) [70]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Veiga et al, 2020 [71]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Stolte et al 2018 [72]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Gomez-Garcia et al. 2020 [73]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302). Eingeschlossene Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Es liegen keine aufgeschlüsselten Ergebnisse für eine vergleichbare Patientenpopulation vor.
Osredkar et al. 2021 [74]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302). Eingeschlossene Patienten mit SMA Typ 1, 2 und 3. Es liegen keine aufgeschlüsselten Ergebnisse für eine vergleichbare Patientenpopulation vor (Medianes Alter der SMA-Typ-1-Patienten lag bei 5,2 Jahren).
Cordts et al. 2020 [75]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).
Weaver et al. 2021 [76]	Studienpopulation nicht vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien der SMA-Typ-1-Patienten (CL-101, CL-303, CL-302).

4.3.2.3.1.3 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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT herangezogen werden				
CL-101, START	clinicaltrials.gov [77, 78] EU-CTR [79] ICTRP [80]	Ja	Ja	Abgeschlossen
CL-303, STRIVE	clinicaltrials.gov [81, 82] EU-CTR [83, 84] ICTRP [85]	Ja	Nein	Abgeschlossen
CL-302, STRIVE-EU	clinicaltrials.gov [86] EU-CTR [87] ICTRP [88]	Ja	Nein	Abgeschlossen
Laufende Studien (inkl. Studien ohne abschließenden klinischen Studienbericht) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend berichtete, nicht vergleichende Studien)				
LT-001* Longterm Follow-Up von CL-101	clinicaltrials.gov [89] ICTRP [90]	Ja	Nein	Laufend
CL-304, SPRINT	clinicaltrials.gov [91] EU-CTR [92] ICTRP [93, 94]	Ja	Nein	Kohorte 1: Abgeschlossen Kohorte 2: Laufend
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden				
CS3B, ENDEAR	clinicaltrials.gov [95, 96] EU-CTR [97, 98] ICTRP [99, 100] AMIS ^b [101]	Nein	Ja	Abgeschlossen (vorzeitig beendet)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SHINE (CS11)	clinicaltrials.gov [102] EU-CTR [103] ICTRP [104, 105]	Nein	Nein	Laufend
CS3A	clinicaltrials.gov [8, 106] EU-CTR [9, 107] ICTRP [108]	Nein	Ja	Abgeschlossen
Weitere potentiell relevante Studien, die für einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden^c				
CL-306	clinicaltrials.gov [109] ICTRP [110]	Ja	Nein	Laufend
EMBRACE	clinicaltrials.gov [111] EU-CTR [112] ICTRP [113] AMIS ^b [114]	Nein	Ja	Abgeschlossen (vorzeitig beendet)
NURTURE	clinicaltrials.gov [115] EU-CTR [116] ICTRP [117]	Nein	Ja	Laufend
CHERISH	clinicaltrials.gov [118] EU-CTR [119] ICTRP [120] AMIS ^b [121]	Nein	Ja	Abgeschlossen
CS12	clinicaltrials.gov [122] ICTRP [123]	Nein	Ja	Abgeschlossen
CS2	clinicaltrials.gov [124] EU-CTR [125] ICTRP [126]	Nein	Ja	Abgeschlossen
RESPOND	clinicaltrials.gov [127] ICTRP [128]	Nein	Nein	Laufend
NCT04050852	clinicaltrials.gov [129] ICTRP [130]	Nein	Nein	Laufend
DEVOTE	clinicaltrials.gov [131] EU-CTR [132] ICTRP [133]	Nein	Nein	Laufend
NUSI-AD-5qSM	clinicaltrials.gov [134] ICTRP [135]	Nein	Nein	Laufend
NCT04159987	clinicaltrials.gov [136]	Nein	Nein	Laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
^a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^b: Die Dokumente enthielten keine Ergebnisse zu den Studien. ^c: Quellen zu Studienergebnissen wurden nicht zitiert, da die Studien nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen wurden (s. Tabelle 4-37). * Die Studie LT-001 wurde im Rahmen der Suche in Studienregistern ausgeschlossen, wurde jedoch hier der vollständig halber aufgeführt, da die Ergebnisse ergänzend im Dossier dargestellt werden. Aufgrund des hohen Datenzugriffs wegen der COVID-19-Pandemie war der Zugriff auf die Daten im WHO ICTRP nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund konnte eine Suche auf der Seite des ICTRP zwar durchgeführt werden, jedoch war der Zugriff auf die Studien nicht möglich. Die gefundenen Treffer wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft (s. Anhang 4-D), jedoch konnten keine Referenzen (PDF-Dateien) erstellt werden. Die eingeschlossenen Treffer enthielten keine weiteren Studien, die nicht schon über die Suche im EU-CTR und unter clinicaltrials.gov gefunden wurden.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-38 sind zum 18.02.2021 aktuell.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Eine Suche auf der Internetseite ist nur für Studien durchzuführen, die im Rahmen der Informationsbeschaffung bereits als relevante Studien identifiziert worden sind. Die folgende Tabelle listet alle für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec relevanten Studien

einschließlich einer Information, ob für die jeweilige Studie relevante Informationen auf der Internetseite des G-BA verfügbar sind.

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
CL-303	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549 ^b : - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA	Ja	Nein	Ja
CL-101	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549 ^b : - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA	Ja	Ja	Ja
CL-304	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549 ^b : - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA	Ja	Nein	Ja
CL-302	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549: - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA	Ja	Nein	Ja
LT-001	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer: 2020-07-01-D-549: - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA	Ja	Nein	Ja

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)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für den indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen wurden				
ENDEAR	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294: - Modul 4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des G-BA^c - Beschluss des G-BA - Tragende Gründe zum Beschluss Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614: - Modul 4A.1/ Modul 4A.4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des IQWiG Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Zusammenfassende Dokumentation beinhaltet Abschlussbericht des IQWiG.	Nein	Ja	Ja
CS3A	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614: - Modul 4A.4 des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des IQWiG	Nein	Ja	Ja
SHINE	Nutzenbewertungsverfahren Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614: - Modul 4A.4 (Anhang G) des Herstellerdossiers - Nutzenbewertung des IQWiG	Nein	Nein	Ja

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
^a : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ^b : Ein Beschluss zum Bewertungsverfahren liegt nicht vor, da das Verfahren ausgesetzt wurde [137]. ^c : Das Amendment der Nutzenbewertung wird für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht als relevante Quelle identifiziert, da Gegenstand des Amendments war die Bewertung des Revised Upper Limb Module Test (RULM) [138], der in den Studien CL-101, CL-302 und CL-303 (SMA Typ 1) nicht erhoben wurde.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 06.03.2021 durchgeführt.

Ergebnisse der G-BA-Recherche (alle Bereiche):

- „Onasemnogen“: 40 Treffer
- „ZOLGENSMA“: 27 Treffer
- „AVXS-101“: 20 Treffer
- „Nusinersen“: 48 Treffer
- „Spinraza“: 36 Treffer

Die Treffer wurden auf relevante Ergebnisse geprüft und die relevanten Treffer wurden in Tabelle 4-39 dargestellt.

Durch die Suche auf der Seite des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) wurde für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Ergebnisbericht ID 1069 identifiziert [7].

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 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

In diesem Abschnitt ist der für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogene Studienpool dargestellt. Entgegen den Vorgaben (s. oben, „exklusive laufender Studien“) ist die Darstellung nicht auf abgeschlossene Studien beschränkt. Die Ergebnisse der laufenden und abgeschlossenen Studien ohne finalen klinischen Studienbericht werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-40: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT herangezogen werden						
CL-101, START	Ja	Ja	Nein	Ja [139]	Ja [77-80]	Ja [14, 59-63]
CL-303, STRIVE-US	Ja	Ja	Nein	Ja [140]	Ja [81-85]	Nein [14]
CL-302, STRIVE-EU	Ja	Ja	Nein	Ja [141]	Ja [86-88]	Nein [14]
Laufende Studien (inkl. Studien ohne abschließenden klinischen Studienbericht) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend berichtete, nicht vergleichende Studien)						
LT-001 Longterm follow-up von CL-101	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [89, 90]	Nein [14]
CL-304, SPR1NT	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [91-94]	Nein [14]
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ENDEAR	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [95-101]	Ja [2-4, 7, 15, 23, 41, 65, 142]
SHINE ^e	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [102-105]	Ja [5-7]
CS3A	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja [8, 9, 106-108]	Ja [5, 7, 64, 65]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Bei der Studie SHINE handelt es sich um eine Follow-Up-Studie. Es werden ausschließlich die Daten der Patienten herangezogen, die Nusinersen in ENDEAR und SHINE erhalten haben. Patienten, die in der Studie ENDEAR eine Scheinintervention erhalten haben werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Patienten, die von der Studie CS3A in die Studie SHINE aufgenommen wurden, werden ebenfalls in die Auswertung einbezogen.						

Für den Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen wurde der in Tabelle 4-40 aufgelistete Studienpool identifiziert. Aufgrund des einarmigen Designs der Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec ist ein indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich. Es wird ein indirekter Vergleich einzelner Studienarme durchgeführt. Für den indirekten Vergleich werden ausschließlich abgeschlossene Studien (finaler klinischer Studienbericht liegt vor) mit Onasemnogen-Abeparvovec herangezogen [11]. Somit wurden Studien zu Nusinersen nur berücksichtigt, wenn die eingeschlossenen Studienpopulationen mit den Studienpopulationen von CL-303, CL-302 und CL-101 vergleichbar sind (s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3). Es wurden die Studien ENDEAR (Interventionsarm) und CS3A als Studien mit hinreichend ähnlichen Patientenpopulationen identifiziert. Die Studie SHINE ist eine Follow-Up-Studie, in die Patienten aus den Studien ENDEAR, CS3A, CHERISH und CS12 eingeschlossen wurden. Im Rahmen der systematischen Recherche wurden Daten für Patienten, die zuvor an der Studie ENDEAR teilgenommen haben, identifiziert (ENDEAR/SHINE). Für die CS3A/SHINE-Population sind ebenfalls Daten in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen [5] publiziert. Es liegen somit verfügbare Daten für einen indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen vor, die sich auf Patienten mit SMA Typ 1 beziehen. Präsymptomatische Patienten sind in der Onasemnogen-Abeparvovec-Studie CL-304 eingeschlossen. Für die Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit Nusinersen liegt die Studie NURTURE vor und zeigt eine ähnliche Studienpopulation. Die Studie CL-304 ist

eine laufende Studie. Ausschließlich für die Kohorte 1 (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien) fand der Datenbankschluss im Januar 2021 statt, jedoch liegt hier noch kein finaler klinischer Studienbericht vor. Auf einen Vergleich der Studien auf Basis von Zwischenergebnissen der Studie CL-304 mit Ergebnissen der Studie NURTURE wird auf Grund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten und einer notwendigen längeren Beobachtungsdauer bei z.B. der Erfassung von motorischen Meilensteinen verzichtet. Die Zwischenergebnisse der Studie CL-304 werden ergänzend berichtet. Für symptomatische Patienten mit SMA Typ 3 und bis zu 3 *SMN2*-Kopien konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine geeigneten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert werden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT herangezogen werden						
CL-303	einarmig, offen	Kinder < 6 Monate zum Zeitpunkt der Behandlung SMA Typ 1 1 oder 2 SMN2-Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7	Onasemnogen- Abeparvovec, intravenös (n = 22)	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Studienstart: 24.10.2017 Studienende: Dezember 2019 (data base lock 12.12.2019, last patient last visit 12.11.2019)	Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten ^b und Überleben (Ereignisse: Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung ^a) in einem Alter von 14 Monaten ^b ; Erhalt der Gedeihfähigkeit im Alter von 18 Monaten ^c , Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten, Erreichen weiterer motorischer Meilensteine, Bayley Scale, CHOP INTEND, Alter in dem der Meilenstein „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ erstmals erreicht wurde, Sicherheit
CL-101	einarmig, offen	Kinder < 9 Monate (die ersten 9 rekrutierten Patienten) bzw. < 6 Monate (die letzten 6 rekrutierten Patienten) SMA Typ 1 2 SMN2-Kopien Keine c.859G>C- Mutation in Exon 7	Onasemnogen- Abeparvovec, intravenös (n = 15; 2 Kohorten)	Einmalige Behandlung Primäre Wirksamkeitsanal- yse bei einem Mindestalter von 13,6 Monaten (alle Patienten). Sicherheits- analyse, wenn der	Nationwide Children's Hospital Columbus Ohio United States, 43205 <u>Rekrutierung</u>	Sicherheit (Auftreten von irgendeinem behandlungs- assoziierten unerwünschten Ereignis Grad 3 oder höher, das medizinischen Behandlung notwendig machte); Überleben (Zeit bis zum Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung ^a), CHOP INTEND-Veränderung im Vergleich zum Baseline-Wert,

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

		Klinische Symptome im Alter von 6 Monaten vorhanden		letzte Patient den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosierung erreicht hat. Im Anschluss: Longterm-Follow-up (LT-001)	Kohorte 1: 05/2014 – 09/2014 Kohorte 2: 12/2014 – 12/2015	Erreichen motorischer Meilensteine inklusive (aber nicht ausschließlich) das Erreichen der Fähigkeit zu sitzen und sich selbstständig umzudrehen
CL-302	einarmig, offen	Kinder < 6 Monate zum Zeitpunkt der Behandlung SMA Typ 1 1 oder 2 SMN2-Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7 Klinische Symptome im Alter von 6 Monaten vorhanden	Onasemnogen-Abeparvovec, intravenös (geplant: ca. 30)	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung bis zu einem Alter von 18 Monaten (Studiendauer > 12 Monate)	Studienstart: 29.08.2018 Studienende: November 2020 (data base lock 16.11.2020, last patient last visit 11.09.2020)	Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 10 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten, Überleben (Ereignisse: Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung“) in einem Alter von 14 Monaten; Erhalt der Gedeihfähigkeit, Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung, Erreichen weiterer motorischer Meilensteine, Bayley Scale, CHOP INTEND, Alter in dem der Meilenstein „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ erstmals erreicht wurde, Sicherheit
Laufende Studien (inkl. Studien ohne abschließenden klinischen Studienbericht) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend berichtete, nicht vergleichende Studien)						
LT-001	einarmig, offen	s. CL-101	Beobachtungsstudie	Bis zu 15 Jahre Nachbeobachtung (keine Intervention, Follow-Up der Studie CL-101)	Studie läuft noch	Sicherheit (kontinuierliches Safety-Monitoring der Patienten aus Studie CL-101); Bewertung motorischer Meilensteine
CL-304	einarmig, offen	Kinder ≤ 6 Wochen zum Zeitpunkt der Behandlung	Onasemnogen-Abeparvovec,	Einmalige Behandlung, Nachbeobachtung	Studie läuft noch (Rekrutierung	Wirksamkeit (Kohorte mit 2 SMN2-Kopien): Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen

2 oder 3 <i>SMN2</i> -Kopien Einschließlich c.859G>C-Mutation in Exon 7, aber keine Berücksichtigung in der Wirksamkeits- analyse Präsymptomatische Patienten	intravenös (n ca. 42)	bis zu einem Alter von 18, 24 oder 36 Monaten in Abhängigkeit der <i>SMN2</i> - Kopienzahl (Studiendauer > 12 Monate)	abgeschlossen im November 2019) Kohorte 1: Studienende: Januar 2021 (data base lock: 29. Januar 2021) Kohorte 2: läuft noch	(≥ 30 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten; Erhalt der Gedeihfähigkeit; Erreichen weiterer Meilensteine in einem Alter von 18 Monaten; Ventilatorische Unterstützung, Überleben, Bayley-Scale, CHOP INTEND Sicherheit (Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) Wirksamkeit (Kohorte mit 3 <i>SMN2</i> -Kopien): Erreichen der Meilensteine „Stehen mit Unterstützung“ und „Gehen mit Unterstützung“ in einem Alter von 24 Monaten; Zeit bis zur respiratorischen Intervention, Patienten mit ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 24 Monaten, Vermeidung von Tod oder dauerhafter Beatmung in Abwesenheit einer akuten Erkrankung, Bayley Scale, Erhalt der Gedeihfähigkeit, Erhalt der errichten Meilensteine an den Visiten bis zu einem Alter von 24 Monaten in Abwesenheit einer akuten Erkrankung oder einer Operation
^a Dauerhafte Beatmung definiert als Tracheostomie oder nicht-invasive Beatmung über mindestens 16 Stunden/Tag über einen Zeitraum von 14 aufeinanderfolgenden Tagen oder länger, ohne dass eine akute, reversible Erkrankung oder ein perioperativer Zeitraum vorliegt. ^b Koprimary Endpunkte ^c Gedeihfähigkeit definiert als Erreichen aller der folgenden Fähigkeiten: - Keine künstliche Ernährung über mechanische Unterstützung (z. B. Sonde) oder einer anderen nicht-oralen Methode - Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, demonstriert über einen formalen Schlucktest				

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

- Erhalt des Gewichtes (größer als das dritte geschlechts- und altersspezifische Perzentil)

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

In der folgenden Tabelle 4-42 werden ausschließlich die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden						
ENDEAR (CS3B)	Randomisiert, kontrolliert	Infantile SMA (SMA Typ 1)	Nusinersen ^a Scheininter- vention unter BSC	21 Tage Screeningphase, 10-Monate Behandlung und 3 Monate Follow- up (bis Tag 394 ± 7 Tage)	31 Zentren in 13 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika) August 2014 – November 2016	Anteil der HINE (Subskala 2)- Responder, Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie); Anteil der CHOP INTEND-Responder, Überlebensrate, Anteil Patienten ohne dauerhafte Beatmung
SHINE (CS11)	Open-Label- Extension (nicht-	Patienten mit SMA, die zuvor an einer	Nusinersen ^b	Screening-Phase: 21 Tage	Australien, Belgien, Kanada,	Primäre Endpunkte:

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
	randomisiert, nach Auf sättigungsdosis offen)	Studie mit Nusinersen teilgenommen haben (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 und EMBRACE) Alle Patienten 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,		Behandlungsphase (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen, Modified Maintenance Dosing regimen, MMDR) bis zu Tag 1.800	Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Spanien, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika 36 Studienzentren Studie läuft noch (Rekrutierung abgeschlossen)	- 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 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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		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 n = 13 Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE n = 20				- Veränderungen in Lebensqualitätsuntersuchungen (ACEND) - Krankheitsbezogene Hospitalisierungen und UE - Überlebensrate
CS3A	Open-Label, nicht- randomisiert, nicht- kontrolliert	Patienten mit 5q SMA mit einem Symptombeginn im Alter ≥ 21 Tagen und < 6 Monaten	Nusinersen intrathekal 6 oder 12 mg (alters- adjustiert)	Aufsättigungs- phase, Erhaltungsphase Interimsanalyse Jan 2016	Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika Mai 2013 – Juni 2017	Anteil der Patienten, die eine Verbesserung in motorischen Meilensteinen nach HINE (Subskala 2) erreicht haben; Tod oder dauerhafte Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend mind. 2 Wochen bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie), Anteil der Patienten mit Verbesserung der motorischen Funktion zum Studienende, erfasst durch CHOP INTEND (motor function scale), Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und/oder

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
^a: Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die in der Studie ENDEAR Nusinersen erhalten haben (Interventionsgruppe). ^b: Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die in der Studie ENDEAR und SHINE Nusinersen erhalten haben (ENDEAR/SHINE). Sowie Patienten die von der Studie CS3A in die Langzeitstudie SHINE übergegangen sind (CS3A/SHINE).						

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte 1	Kohorte 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungsscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT herangezogen werden			
CL-303	1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg ⁴⁴ Als einmalige intravenöse Infusion		Vor- und Nachbehandlung mit Prednisolon: 24 Stunden vor Gentransfer wurde mit einer prophylaktischen Gabe von Prednisolon begonnen (ca. 1 mg/kg/Tag). Die Behandlung wurde bis mindestens 30 Tage nach Infusion fortgeführt, und zwar nach folgendem Schema: • Bis 30 Tage nach Infusion: 1 mg/kg/Tag • Wochen 5 und 6: 0,5 mg/kg/Tag • Wochen 7 und 8: 0,25 mg/kg/Tag Bei Werten oberhalb des 2-fachen Normwertes für AST oder ALT oder einer T-Zell-Antwort von ≥ 100 SFC/106 PBMCs nach 30 Tagen, wurde die Prednisolon-Dosis beibehalten bis die Werte unter den Schwellenwert gesunken waren. Sollte die T-Zell-Antwort nach 60-Tagen unverändert hoch sein, lag es im Ermessen des Prüfarztes nach Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses die Prednisolon-Behandlung noch fortzuführen.
CL-101	6,7 x 10 ¹³ vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion.	1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg ⁴⁵ Als einmalige intravenöse Infusion	Vorbehandlung: 24 Stunden vor Gentransfer wurde mit einer prophylaktischen Gabe von Prednisolon begonnen (ca. 1 mg/kg/Tag). Die Behandlung wurde ungefähr 30 Tage fortgeführt, und zwar nach folgenden Kriterien: Sollten die ASL- und ALT-Spiegel einen Wert von 120 IU/L übersteigen, wird die Prednisolon-Behandlung fortgesetzt bis die Enzymwerte unter diese Level fallen. Gleichzeitig findet eine Überwachung der T-Zell-Antwort auf Abnahmen auf Werte von unter 100 SFC/106 PBMC statt.
CL-302	1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion		Vor- und Nachbehandlung mit Prednisolon

⁴⁴ Die Angabe „1,1 x 10¹⁴ vg/kg“ in den später durchgeführten Studien CL-302, CL-303, CL-304 und CL-306 entspricht der Konzentration von 2,0 x 10¹⁴ vg/kg in der Studie CL-101. Der einzige Unterschied besteht in der Messmethode zur Bestimmung der Konzentration (ddPCR vs. qPCR), es besteht kein Unterschied in der Konzentration als solcher.

⁴⁵ Die Konzentration von 1,1 x 10¹⁴ vg/kg entspricht der in der Phase I-Studie (CL-101) verwendeten Konzentration des zu bewertenden Arzneimittels und zwar bestimmt über ddPCR (droplet-digital PCR). In der Studie ist die Konzentration mit 2,0 x 10¹⁴ vg/kg angegeben; diese Angabe beruht auf einer weniger exakten Methode (qPCR = quantitative PCR) zur Bestimmung der Konzentration, nicht aber auf einer tatsächlich abweichenden Konzentration.

Laufende Studien (inkl. Studien ohne abschließenden klinischen Studienbericht) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend berichtete, nicht vergleichende Studien)		
LT-001	Keine weitere Dosis. Langzeitbeobachtung der Patienten aus Studie CL-101 (Beobachtungsstudie)	
CL-304	1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg Als einmalige intravenöse Infusion	Vor- und Nachbehandlung mit Prednisolon
Vg = Vektorgenom; kg = Kilogramm; SFC = spot forming cell(s); PBMC = peripheral blood mononuclear cells		

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Nusinersen^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden		
ENDEAR (CS3B)	altersadjustierte Dosis (mit 24 Monaten: 12-mg-Dosis) Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302 ^b	-
SHINE	12-mg-Dosis	-
CS3A	6-12-mg-Dosis Nusinersen an den Studientagen 1, 15, 85, 253 und anschließend alle 4 Monate ^c	-
^a : Es werden ausschließlich Patienten, die in der Studie ENDEAR bzw. in den Studien ENDEAR und SHINE Nusinersen erhalten haben und in der Studie CS3A und SHINE Nusinersen erhalten haben, eingeschlossen. ^b : Die Fachinformation spricht beispielsweise von einer Verabreichung an den Studientagen 0, 14, 28 und 63. Dies ist mit dem Dosisschema hier identisch. Die Fachinformation beginnt die Zählung ab Tag 0, hier ab Tag 1. ^c : In der Studie CS3A wurden 4 der 20 eingeschlossenen Patienten mit einer Aufsättigungsdosis von 6 mg Nusinersen behandelt, d.h. 80 % der eingeschlossenen Patienten entsprechen einer fachinformationskonformen Anwendung. Zusätzlich weicht auch das Dosierungsschema von der Fachinformation ab, jedoch wird davon ausgegangen, dass dies keinen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abgeschlossene Studien		
Ethnie		
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	3 (100,0 %)	10 (83,3 %)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	0	2 (16,7 %)
Gestationsalter (Wochen)		
Mittelwert (Min – Max)	39,0 (38 – 40)	38,5 (36 – 40)
Gewicht (kg), Baseline		
Mittelwert (Min – Max)	6,6 (6,0 – 7,1)	5,7 (3,6 – 8,4)
Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate)		
Mittelwert (Min – Max)	1,7 (1,0 – 3,0)	1,4 (0,0 – 3,0)
Mittleres Alter bei genetischer Diagnose (Tage)		
Mittelwert (Min – Max)	33 (4 – 85)	60 (0 – 136)
CHOP-INTEND		
Mittelwert (Min – Max)	16 (6 – 27)	28 (12 – 50)
Patienten mit Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken		
Ja	0	4 (33,3 %)
Nein	3 (100,0 %)	8 (66,7 %)
Patienten mit Unterstützung bei		
Ernährung	3 (100)	5 (41,7 %)
Atmung	3 (100)	2 (17) ^a
SMA-Vorgeschichte in der Familie		
Ja	1 (33,3)	3 (25,0)
Nein	2 (66,7)	8 (66,7)
Unbekannt	0	1 (8,3)
Studie CL-302		
	N = 33	
Alter (Monate)		
Mittelwert (Min – Max)	4,1 (1,8 – 6,0)	
Geschlecht		
m/w (%)	14 (42,4)/19 (57,6)	
Gewicht (kg)		
Mittelwert (Standardabweichung)	5,8 (1,04)	
Alter bei Symptombeginn (Monate)		
Mittelwert (Min – Max)	1,6 (0 – 4)	
Gestationsalter (Wochen)		
Mittelwert (Standardabweichung)	38,9 (1,39)	
CHOP-INTEND		
Mittelwert (SD)	27,9 (8,26)	
Patienten mit Unterstützung bei		

Abgeschlossene Studien	
Ernährung	9 (27,3)
Atmung	9 (27,3)
Patienten mit Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, n (%)	32 (97,0)
^a In den Tabellen im Studienbericht ist teilweise lediglich ein Patient angegeben (entsprechend 8,3 %), der zum Baseline-Zeitpunkt Unterstützung bei der Atmung erhielt. Dabei wurde jedoch ein Patient mit nicht-invasiver Beatmung (BiPAP) falsch kodiert, so dass es sich tatsächlich um 2 Patienten handelt.	

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – laufende Studien und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die kein abschließender klinischer Studienbericht vorliegt ⁴⁶ (Stand 11. Juni 2020)

Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)			
Charakteristikum		Baseline-Werte	
Studie LT-001, Langzeitbeobachtung der Patienten aus Studie CL-101			
	N = 13 ^a	Kohorte 2 N = 10	
Alter (Monate) Mittelwert (Min – Max)	36,4 (25,4 – 48,0)	33,7 (25,4 – 46,3)	
Geschlecht m/w (%)	6 (46,2)/7 (53,8)	5 (50,0)/5 (50,0)	
Abstammung Weiß Andere	12 (92,3) 1 (7,7)	9 (90) 1 (10,0)	
Ethnie Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch Hispanisch oder Lateinamerikanisch	11 (84,6) 2 (15,4)	8 (80,0) 2 (20,0)	
Gewicht (kg) Mittelwert (Min – Max)	12,19 (±1,418)	11,9 (1,341)	
Studie CL-304			
	Kohorte 1 2 SMN2-Kopien N = 14	Kohorte 2 3 SMN2-Kopien N = 15	Kohorte 3 4 SMN2-Kopien N = 1
Alter (Tage) Mittelwert (Min – Max)	20,6	28,7	36

⁴⁶ Beschränkung auf Studien in der Patientenpopulation A mit zulassungskonformer Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec. Angaben zur Studie CL-102 (intrathekale Administration) erfolgen an dieser Stelle nicht. Für eine Begründung der Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung der laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Ergebnisdarstellung des vorliegenden Dossiers s. Tabelle 4-36.

Laufende Studien (teilweise berücksichtigt)			
Charakteristikum	Baseline-Werte		
	8 – 34	9 - 43	
Geschlecht m/w (%)	4 (28,6)/ 10 (71,4)	6 (40,0)/ 9 (60,0)	1 (100,0)/ 0 (0,0)
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert (Standardabweichung)	38,2 (1,42)	38,8 (1,47)	39,0
Gewicht (kg), Baseline Mittelwert (Standardabweichung)	3,6 (0,39)	4,1 (0,52)	5,0
Abstammung, n (%)			
Weiß	7 (50,0)	10 (66,7)	1 (100)
Andere	3 (21,4)	2 (13,3)	0
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (14,3)	0	0
Asiatisch	2 (14,3)	2 (13,3)	0
Amerikanisch-Indianisch oder Ureinwohner von Alaska	0	1 (6,7)	0
Ethnie			
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	10 (71,4)	13 (86,7)	1 (100)
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	4 (28,6)	2 (13,3)	0
CHOP-INTEND Mittelwert (Standardabweichung)	46,1 (8,77)	-	-
^a Aus der Studie CL-101 wurden 13 Patienten in die Studie LT-001 aufgenommen, 3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2.			

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline) – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie Gruppe	N	Alter ^a (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Alter ^a bei erster Dosis (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Geschlecht m/w (%)	Geburts- gewicht (kg) Mittelwert (SD) Min - Max	Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Mittleres Alter bei Diagnose (Tage) Mittelwert (SD) Min - Max	CHOP- INTEND ^d MW (SD ^e)	Patienten mit Unterstützung ^d bei	
									Er- nährung ^h	Atmung ⁱ
ENDEAR Schein- intervention unter BSC	41	5,49 (1,618) 0,67 – 7,03	6,02 (1,697) 1,00 – 8,73	17 (41 %) / 24 (59 %)	3,480 (0,741) 2,13 – 6,13	2,4 ^b 0,25 – 5	122,5 ^c (14 – 210)	28,43 (7,56) Median 28,5 10,5 – 50,5	5 (12 %)	6 (15 %)
Nusinersen	80	4,91 (1,562) 1,07 – 7	5,45 (1,652) 1,73 – 8,07	37 (46 %) / 43 (54 %)	3,281 (0,441) 2,42 – 4,74	2,0 ^b 0,25 – 4,5	88,2 ^c (0 – 203)	26,63 (8,13)	7 (9 %)	21 (26 %)
SHINE ^e	81 _f	n.a.	5,4 (n.a.) 2 – 15	37 (46)/ 44 (54)	n.a.	1,6 (n.a.) ^j 0 – 4	n.a.	26,7 (8,13)	n.a.	n.a.
ENDEAR/SHINE ^f	65	n.a.	15,9 (3,60)	29 (45)/ 36 (55)	n.a.	1,7 (0,86) 0 – 4	2,8 (1,42) (0 – 6)	n.a.	n.a.	n.a.
CS3A	20	4,7 (n.a.) 1,2 – 7,0	n.a.	12 (60 %) / 8 (40 %)	n.a.	2,0 (n.a.) 0,7 – 5,1	2,6 (n.a.) 0 – 5,1	30 (11) Min – Max: (17 – 64)	2	0
CS3A/SHINE ^f	13	45,5 39,4 – 54,8	n.a.	7 (54) 6 (46)	n.a.	2,2 (1,36) 0,7 – 5,1	2,7 (1,53) 0 – 5,06	n.a.	n.a.	n.a.

n. a. = *not available* (keine Angaben vorhanden)^a ENDEAR/CS3A: Angaben aus dem Nusinersen-Dossier 2017 bzw. der Publikation von Finkel et al. 2017 / Finkel et al. 2016, dort in Tagen angegeben, für die Angabe der Monate wurde durch 30 geteilt; Angaben ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen-Dossier 2020, Angabe CS3A/SHINE dort in Tagen, für die Angabe der Monate wurde durch 30 geteilt^b ENDEAR: Angaben aus dem Nusinersen-Dossier 2017, dort in Wochen angegeben, für die Angabe der Monate wurde durch 4 geteilt.

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

Studie Gruppe	N	Alter ^a (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Alter ^a bei erster Dosis (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Geschlecht m/w (%)	Geburts- gewicht (kg) Mittelwert (SD) Min - Max	Mittleres Alter bei Auftreten der ersten Symptome (Monate) Mittelwert (SD) Min - Max	Mittleres Alter bei Diagnose (Tage) Mittelwert (SD) Min - Max	CHOP- INTEND ^d MW (SD ^e)	Patienten mit Unterstützung ^d bei	
									Er- nährung ^h	Atmung ⁱ
^c ENDEAR: Angaben aus dem Nusinersen-Dossier 2017, dort in Wochen angegeben, für die Angabe in Tagen wurde mit 7 multipliziert. ^d ENDEAR: Angaben aus der Publikation von Finkel et al. 2017 ^e Alle Angaben aus dem NICE Report (ID 1069) ^f Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden und in die Studie SHINE übergegangen sind sowie Patienten die von der Studie CS3A in die Studie SHINE übergegangen sind. Ein Patient wurde in der Studie ENDEAR in die Interventionsgruppe randomisiert, erhielt jedoch erst in der Studie SHINE die erste Dosis mit Nusinersen. ^g CS3A: Angabe Studienregistereintrag clinicaltrials.gov ^h Gastrostomiesonde ⁱ Bi-PAP (<i>bi-level positive airway pressure</i>) zum Studienstart ^j Median BSC = Best supportive care; SD = Standardabweichung (= standard deviation); CHOP INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease										

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.

4.3.2.3.2.1.1 CL-303, CL-302 und CL-101 (abgeschlossene Studien)

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren drei Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec abgeschlossen (CL-303, CL-302 und CL-101). Die Charakteristika der Patienten sind in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sehr ähnlich. Dies entspricht der Erwartung, da dem Studieneinschluss vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde liegen (s. Anhang 4-E). Hinzukommt, dass das final eingeschlossene Patientenkollektiv beider Studien ausschließlich Patienten mit SMA Typ 1 mit biallelischer Deletion von *SMN1*, 2 *SMN2*-Kopien und einem Symptombeginn in einem Alter < 6 Monate umfasst. In beide Studien sind sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen, weibliche Patienten waren etwas mehr vertreten. Das mittlere Gewicht der Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 sowie in CL-303 und CL-302 betrug zu Studienbeginn jeweils knapp unter 6 kg und der mittlere CHOP-INTEND-Wert lag bei ca. 30 Punkten (28 (CL-101), 32 (CL-303) bzw. 27,9 (CL-302) Punkte). Auf Grund der sehr ähnlichen Charakteristika der Patientenkollektive der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 werden diese zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen in der Patientenpopulation A zusammengefasst.

CL-303, STRIVE-US

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

Zum Zeitpunkt der Zusammenstellung der Daten für den Zulassungsantrag (Juni 2018) war die Rekrutierung der Patienten für die Studie bereits abgeschlossen, 22 Patienten wurden eingeschlossen. Erste Daten der behandelten Patienten wurden in den Zulassungsantrag

integriert. Alle Patienten konnten zum Baseline-Zeitpunkt dünnflüssige Flüssigkeiten schlucken und waren nicht auf nicht-orale Unterstützung bei der Ernährung angewiesen.

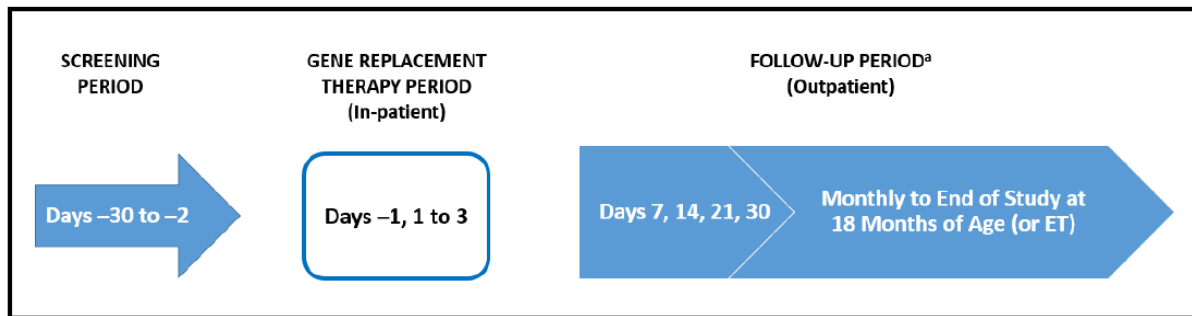


Abbildung 4-4: Studiendesign CL-303

CL-302, STR1VE-EU

CL-302 ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec als einmalige intravenöse Infusion bei Patienten mit SMA Typ 1 mit einer oder zwei *SMN2*-Kopien. Ca. 30 Patienten in einem Alter von < 6 Monaten zum Zeitpunkt des Gentransfers werden in die Studie eingeschlossen. Die Studie umfasst drei Phasen: Screening, Gentransfer und Follow-Up (Abbildung 4-5).

Während des laufenden Zulassungsverfahrens wurde am 08. März 2019, am 31. Mai 2019 und am 31. Dezember 2019 jeweils ein Datenschnitt durchgeführt und die bestehenden Zulassungsunterlagen unter Berücksichtigung dieser Daten aktualisiert. Der letzte Datenschnitt vom 11. Juni 2020 wurde nach erfolgter Zulassung durchgeführt und die Zwischenergebnisse in einem Follow-Up-Bericht für die EMA zusammengefasst. Die Rekrutierung war zum Datenschnitt vom Mai 2019, der während des Zulassungsverfahrens stattfand, abgeschlossen. Im November 2020 wurde die Studie abgeschlossen. Im vorliegenden Nutzendossier sind die finalen Ergebnisse zum Studienende dargestellt.

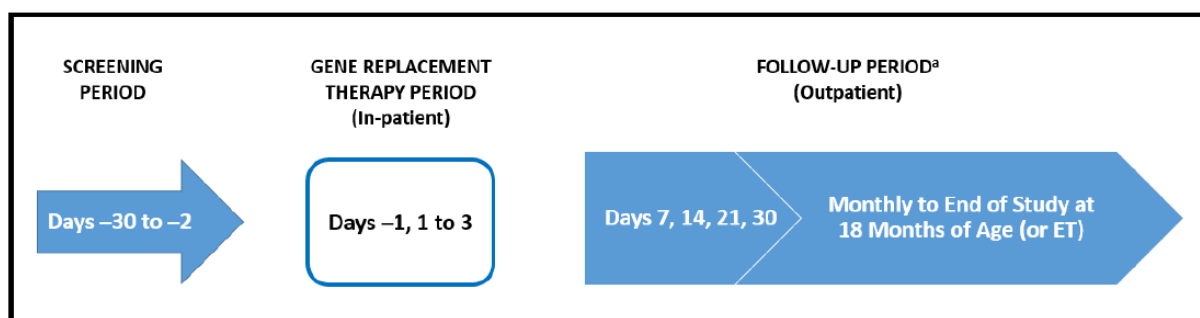


Abbildung 4-5: Studiendesign CL-302

In die Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, von denen 32 die ITT-Kriterien erfüllen⁴⁷. Die eingeschlossenen Patienten (n = 33) waren im Mittel zu Baseline 4,1 Monate (1,8 – 6,0 Monate) alt. Es wurden 14 männliche (42,4 %) und 19 weibliche (57,6 %) Patienten eingeschlossen, von denen zu Studienbeginn 9 Patienten (27,3 %) Unterstützung bei der Ernährung brauchten und 9 Patienten (27,3 %) Unterstützung bei der Atmung. Das mittlere Alter beim Auftreten der ersten Symptome lag bei 1,6 Monaten.

CL-101

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine offene, monozentrische, Phase-I-Dosis-eskalationsstudie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec in bis zu 15 Patienten mit SMA Typ 1 zu untersuchen. Die Studie umfasste eine Screening-Phase von bis zu 30 Tagen, während der diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, ausgewählt wurden. Anschließend erfolgte eine stationäre Aufnahme der eingeschlossenen Patienten (bis zu 3 Tage) für die einmalige intravenöse Verabreichung der Intervention (Tag 0). Während der ersten 2 Jahre (Safety-Follow-Up) wurden an den Tagen 7, 14, 21 und 30, gefolgt von monatlichen Terminen, Follow-Up-Visiten durchgeführt. Patienten dieser Studie hatten im Anschluss die Möglichkeit in Studie LT-001 (Langzeitbeobachtung, s. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2) einzutreten.

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

- Kohorte 1 (niedrige Dosis): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg (3 Patienten)
- Kohorte 2A (mittlere Dosis): $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg⁴⁸ (3 Patienten)
- Kohorte 2B (mittlere Dosis): $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg⁴⁹ (3 Patienten)
- Kohorte 3 (hohe Dosis): $3,3 \times 10^{14}$ vg/kg (3 Patienten)

In der Studie wurden final zwei verschiedene Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen beobachtet: Die Patienten in Kohorte 1 wurden mit einer niedrigen Dosierung von $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg behandelt. Die höhere Dosierung von $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (bzw. $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) entspricht der therapeutischen Dosierung und einer fachinformationskonformen Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec⁵⁰. Eine Dosisescalation zur hohen Dosis (Kohorte 3) fand nicht statt (kein Patient wurde mit $3,3 \times 10^{14}$ vg/kg behandelt).

⁴⁷ Ein Patient der Studie CL-302 hat die Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec an Tag 181 bekommen (ITT-Kriterium Dosierung vor Tag 180)

⁴⁸ = $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg

⁴⁹ = $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg

⁵⁰ Die Angabe in der Fachinformation von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg entspricht der in der Studie CL-101 verwendeten therapeutischen Dosierung. Die beiden verschiedenen Konzentrationsangaben beziehen sich ausschließlich auf eine unterschiedliche Messmethode (qPCR vs. ddPCR).

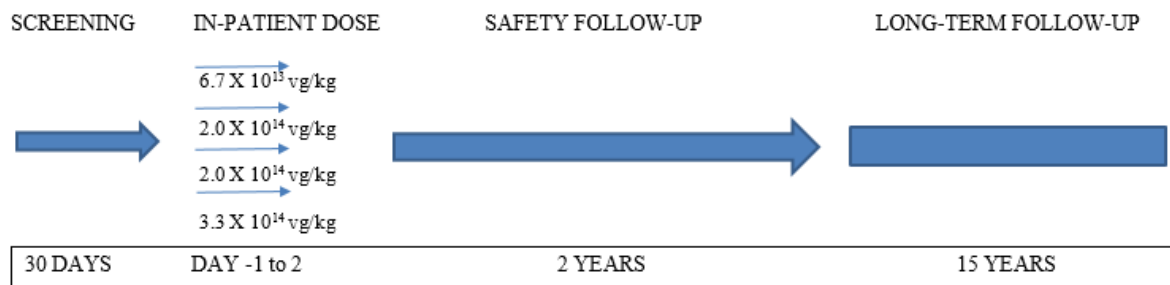


Abbildung 4-6: Studiendesign von CL-101, sowie LT-001 (Long-Term Follow-up)

Insgesamt wurden in die Studie neun weibliche und sechs männliche Patienten in einem mittleren Alter von ca. 4 Monaten eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit einer definitiven Diagnose SMA Typ 1 basierend sowohl auf einer klinischen Diagnose (Symptombeginn in einem Alter < 3 Monaten) als auch auf dem Genotyp (bialellische Deletion von *SMN1*, 2 Kopien *SMN2* (ohne genetischen Modifikator c.859G>C)). Zum Baseline-Zeitpunkt konnten 4 Patienten (33,3 %) dünnflüssige Flüssigkeiten schlucken (alle aus Kohorte 2), 8 (53,3 %) benötigten non-orale Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme. Fünf Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie auf invasive oder nicht-invasive Unterstützung bei der Atmung angewiesen.

Es wurden 3 Patienten mit der niedrigen (subtherapeutischen) Dosis von $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg behandelt (Kohorte 1). Die 3 Patienten in Kohorte 1 waren zum Zeitpunkt des Gentransfers im Mittel etwas älter als die Patienten in Kohorte 2 (6,3 Monate) und benötigten alle bereits zum Baseline-Zeitpunkt unterstützende Maßnahmen zur Ernährung und bei der Atmung (s. Angaben in Tabelle 4-45). Die Patienten in Kohorte 1 haben im Verlauf der Studie keine wesentlichen motorischen Meilensteine erreicht, es konnte jedoch eine Stabilisierung des Krankheitszustands und eine Zunahme der CHOP-INTEND-Werte beobachtet werden. Alle Patienten sind 2 Jahre nach Gentransfer noch am Leben und in die Langzeitstudie LT-001 aufgenommen worden (Details zu diesen Patienten in [139]). Aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung werden die Patienten der Kohorte 1 für die Ableitung eines Zusatznutzens nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

12 Patienten wurden mit der zugelassenen Dosierung von $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg (bzw. $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg) behandelt. Diese Studienpopulation (Kohorte 2) stellt somit die für die Nutzenbewertung relevante Population dar. Das mittlere Alter bei Auftreten der ersten Symptome betrug in Kohorte 2 1,4 Monate (Spanne 0 – 3 Monate).

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen CL-303, CL-302 und CL-101

Die Patientencharakteristika der Studie CL-303 und der CL-302 sind den Patientencharakteristika der Studie CL-101 sehr ähnlich (s. Tabelle 4-45), was auf die sehr ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zurückzuführen ist. Laut Studienprotokoll konnten in die Studien CL-303 und CL-302 Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie sowie Patienten mit der modifizierenden Mutation c.859G>C im *SMN2*-Gen und in der CL-303 zusätzlich auch präsymptomatische Patienten eingeschlossen werden. Diese Einschlusskriterien unterscheiden sich von

denen der CL-101, jedoch wurden in die Studien CL-303 und CL-302 keine Patienten mit den genannten Charakteristika eingeschlossen, sodass diese Unterschiede zwischen den Studienpopulationen nicht bestehen. Alle eingeschlossenen Patienten der beiden Studien waren in einem Alter von weniger als 6 Monaten symptomatisch, alle Patienten hatten eine genetisch bestätigte Diagnose von SMA (biallelische Deletion von *SMN1*), 2 *SMN2*-Kopien sowie keinen genetischen Modifikator.

4.3.2.3.2.1.2 Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch kein abschließender klinischer Studienbericht vorliegt (Langzeitbeobachtung der Patienten aus CL-101 in LT-001 sowie weitere Phase-III-Studien)

Neben den schon zum Zeitpunkt der Zulassung abgeschlossenen Studien CL-101 und CL-303 umfassen die Zulassungsunterlagen Daten der Studien LT-001, CL-304 und CL-102, von denen in CL-102 Onasemnogen-Abeparvovec nicht zulassungskonform appliziert wurde (intrathekal). Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Beobachtungsstudie, in die Patienten aus der Studie CL-101 aufgenommen werden konnten, neue Patienten wurden für diese Studie nicht rekrutiert. Zusätzlich zu den im Oktober 2018 eingereichten Daten wurden im Verlauf des Zulassungsprozesses weitere Ergebnisse der Studie CL-302 nachgereicht. Für die Studie CL-302 hatte die Rekrutierung zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags bereits begonnen, Daten wurden jedoch erst im Verlauf des Zulassungsprozesses verfügbar. Die Studie CL-302 würde nach der Zulassung im November 2020 abgeschlossen.

Von dem Patientenkollektiv der CL-303, CL-302 und CL-101 leicht abweichende Patientencharakteristika liegen für die Studie CL-304 vor, da in diese Studie Patienten zu einem früheren Zeitpunkt und vor dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome eingeschlossen wurden. Die Rekrutierung der Studie CL-304 wurde im November 2019 abgeschlossen, es wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen (14 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien, 15 Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien und 1 Patient mit 4 *SMN2*-Kopien⁵¹). Für die Kohorte 1 der Studie CL-304 erfolgte im Januar 2021 der Datenbankschluss, jedoch liegt ein finaler klinischer Studienbericht zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Verfügbare Ergebnisse dieser Studie werden daher separat berichtet (Datenschnitt Juni 2020).

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

LT-001

LT-001 ist eine Langzeit-Beobachtungsstudie. Patienten, die in CL-101 untersucht wurden, können für bis zu 15 Jahre weiter beobachtet werden. Das primäre Ziel der Studie ist die

⁵¹ Der Patient mit 4 *SMN2*-Kopien wurde ursprünglich in Kohorte 2 eingeschlossen, später wurde die *SMN2*-Kopienzahl jedoch auf 4 bestimmt. Der Patient ist weder Teil der Kohorte 2, noch der ITT-Population, wird in der Sicherheitspopulation jedoch mit berücksichtigt.

Bewertung der Langzeitsicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Studie besteht aus einer initialen Phase von 5 Jahren, in der die Patienten jährlich begutachtet werden (falls möglich in dem jeweiligen Prüfzentrum), gefolgt von einer 10 Jahre dauernden Beobachtungsphase (jährliche telefonische Befragung, Überprüfung von Fragebögen zur Ermittlung von Informationen zur Krankheitsgeschichte, unerwünschten Ereignissen und sonstigen klinischen Bedingungen durch Mitarbeiter des jeweiligen Zentrums, Anforderung von Patientenakten bei den behandelnden Ärzten). Das Design ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

CL-304, SPR1NT

CL-304 ist eine einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec als einmalige intravenöse Infusion bei SMA-Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings frei von krankheitsspezifischen SMA-Symptomen waren (z. B. Hypotonie). Geeignete Patienten mussten eine bestätigte genetische SMA-Diagnose haben, definiert als biallelische Deletion von *SMN1* und 2 oder 3 *SMN2*-Kopien⁵². Patienten mit c.859G>C-Mutation konnten eingeschlossen werden, werden aber nicht in die Wirksamkeits-Analyse-Population eingeschlossen.

Die Studie umfasst drei Phasen: Screening, Gentransfer und Follow-Up, je nach Anzahl der *SMN2*-Kopien ist das letzte Follow-Up für den Zeitpunkt geplant, wenn die Patienten ein Alter von 18 oder 24 Monaten erreicht haben (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8).

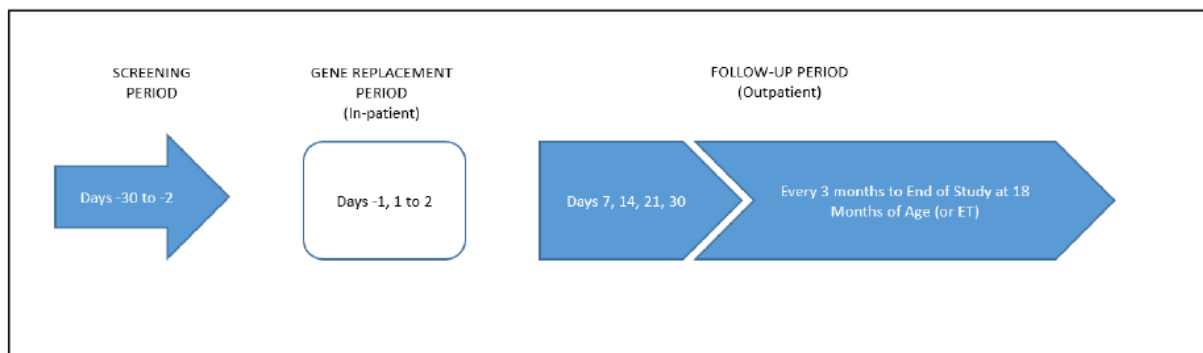


Abbildung 4-7: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien)

⁵² Nach einem Protokoll-Amendment wurde die ursprüngliche Rekrutierung von Patienten mit 4 *SMN2*-Kopien eingestellt.

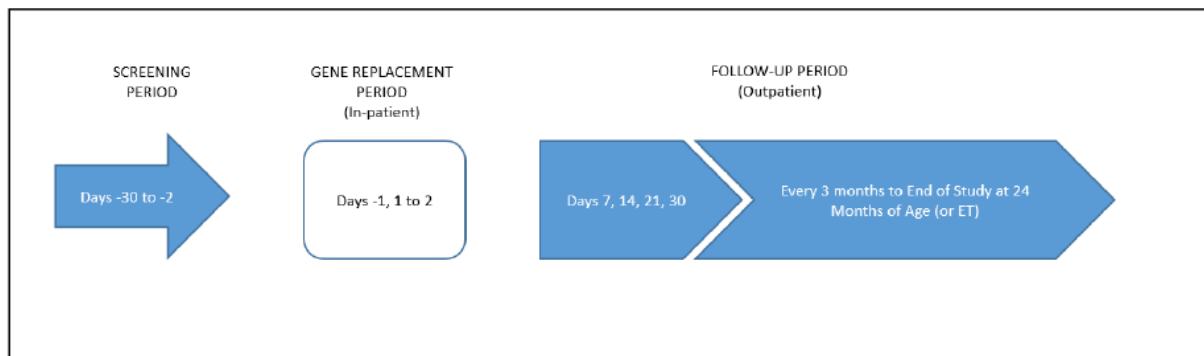


Abbildung 4-8: Studiendesign CL-304 (Patienten mit 3 SMN2-Kopien)

4.3.2.3.2.1.3 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der systematischen Recherche wurden mehrere Studien mit Nusinersen identifiziert (s. Tabelle 4-40). Die identifizierten Studien mit Nusinersen wurden auf Vergleichbarkeit mit den abgeschlossenen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec geprüft. Dabei wurde die Studie ENDEAR sowie die publizierten Daten der OLE-Studie SHINE (ENDEAR-Patienten, die in SHINE aufgenommen wurden) und die Studie CS3A ebenfalls mit den publizierten Daten der OLE-Studie SHINE als geeignet für einen indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für Patienten mit SMA Typ 1 eingestuft. Die eingeschlossenen Studien werden im Folgenden näher beschrieben.

ENDEAR/SHINE

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, in der Nusinersen mit Best Supportive Care verglichen wird. Bei der Studie SHINE handelt es sich um eine OLE-Studie, in die Patienten der Studie ENDEAR nach deren Beendigung eingeschlossen wurden. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine Nusinersen-Behandlung in den Studien ENDEAR und SHINE erhalten haben.

Ausgewählte wesentliche Einschlusskriterien der Studie ENDEAR sind [2, 23, 41]:

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

Damit wurde in die Studie ENDEAR prospektiv eine Patientenpopulation eingeschlossen, die sich entsprechend der Einschlusskriterien mit der in die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 eingeschlossenen Patientenpopulation vergleichen lässt. Das mittlere Alter bei Studienbeginn

liegt bei den Patienten der eingeschlossenen ENDEAR-Population mit 4,91 Monaten über dem mittleren Alter der CL-303, CL-302 und CL-101 Patienten (CL-303: 3,7 Monate; CL-302: 4,1 Monate; CL-101: 3,4 Monate), die Spannen sind mit 0,5 – 5,9 (CL-303), 1,8 – 6,0 (CL-302) und 0,9 – 7,9 (CL-101) im Vergleich zu 1,07 – 7,0 (ENDEAR) jedoch ähnlich. Das Alter bei Auftreten der ersten Symptome ist dahingegen in der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 niedriger als bei den Patienten in der ENDEAR-Nusinersen-Gruppe (2,0 Monate (ENDEAR), 1,9 Monate (CL-303), 1,6 Monate (CL-302) und 1,4 Monate (CL-101)). lag. Die Patienten in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 zeigten also im Mittel in einem früheren Alter bereits Symptome. Die CHOP-INTEND-Werte zu Studienbeginn unterscheiden sich zwischen den Studien leicht und liegen für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 über dem der ENDEAR-Nusinersen-Gruppe (26,63 in ENDEAR, 32,0 in CL-303, 27,9 in CL-302, 28,0 in CL-101). Des Weiteren waren im Vergleich zu den Studien CL-303 und CL-101 in der ENDEAR-Nusinersen-Gruppe mehr Patienten auf eine Unterstützung beim Atmen angewiesen, jedoch vergleichbar viele in der Studie CL-302 (26 % in ENDEAR, keine in CL-303, 27,3 % in CL-302 und 17 % in CL-101).

In die Studie SHINE wurde zusätzlich ein Patient eingeschlossen, der in ENDEAR in die Nusinersen-Gruppe randomisiert wurde, jedoch erst in der Studie SHINE die erste Dosis Nusinersen erhielt. Da hier nur ein Patient zusätzlich zur ENDEAR-Population aufgenommen wurde, unterscheiden sich die Patientencharakteristika zu Studienbeginn (ENDEAR Start) kaum (s. Tabelle 4-47). Der Vollständigkeit halber wurden in Tabelle 4-47 ebenfalls die Charakteristika zu Studienbeginn der Studie SHINE für die ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Populationen dargestellt.

Insgesamt werden die Patientenkollektive für einen Vergleich als hinreichend ähnlich eingestuft.

Die Studiendauer der CL-101 ist mit 24 Monaten länger als die Studiendauer der Studie ENDEAR (vorzeitiger Studienabbruch nach Zwischenanalyse, mediane Studiendauer 280 Tage (~ 9 Monate) [15]). Im NICE-Bericht (ID 1069) und in Modul 4.A.4 von Biogen [5] sind Daten der Patienten, die Nusinersen in ENDEAR und SHINE erhalten haben publiziert und ermöglichen somit einen Vergleich der Patienten bis zu 24 Monate nach Studienbeginn. Hier sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zum kombinierten Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) sowie zur motorischen Funktion (Erreichen motorischer Meilensteine, CHOP INTEND) publiziert und werden für den indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei Patienten mit SMA Typ 1 herangezogen. In dem Nusinersen-Dossier Modul 4A.4 aus dem Jahr 2020 sind unerwünschte Ereignisse für die Population der ENDEAR/SHINE-Patienten publiziert, allerdings mit einer längeren Beobachtungsdauer als die der Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten. Da hier die Gefahr einer Verzerrung zugunsten der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec, werden die Daten der ENDEAR-Studie (mit bis zu 9 Monaten deutlich kürzere Beobachtungszeit) herangezogen. Es wurden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Studie ENDEAR, die in den Nutzendossiers zum Wirkstoff Nusinersen der Firma Biogen GmbH publiziert sind herangezogen [2, 3].

CS3A/SHINE

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Dosisescalationsstudie ohne Kontrollgruppe, in der Nusinersen in verschiedenen Dosierungen verabreicht wurde (1. Gruppe: 6 – 12 mg; 2. Gruppe: 12 mg). Das Dosierungsschema weicht in der Studie CS3A von der Fachinformation ab, jedoch wird davon ausgegangen, dass dies keinen maßgeblichen Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Ziel der Studie ist die Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und die klinische Wirksamkeit von Nusinersen zu ermitteln. Insgesamt erhielten 16 Patienten eine fachinformationskonforme Dosis (12 mg) von Nusinersen, dies entspricht 80 % der Gesamtpopulation und somit wird entsprechend den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapier die Gesamtpopulation in den indirekten Vergleich einbezogen [10]. Bei der Studie SHINE handelt es sich um eine OLE-Studie, in die Patienten der Studie CS3A nach deren Beendigung eingeschlossen wurden. Es werden ebenfalls die publizierten Daten der CS3A-Patienten, die in die Studie SHINE übergegangen sind berücksichtigt (CS3A/SHINE).

Ausgewählte wesentliche Einschlusskriterien der Studie CS3A sind [8, 64]:

- Homozygote Deletion oder homozygote Mutation des *SMN1*-Gens
- Erste Symptome in einem Alter von 3 Wochen bis ≤ 6 Monaten
- Adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes

In die Studie CS3A ist prospektiv eine Patientenpopulation eingeschlossen, die sich entsprechend der Einschlusskriterien mit der in die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 eingeschlossenen Patientenpopulation vergleichen lässt. Die Anzahl an *SMN2*-Kopien ist kein Einschlusskriterium der Studie CS3A. Allerdings weisen insgesamt 85 % der eingeschlossenen Patienten eine Anzahl von 2 *SMN2*-Kopien auf (2 *SMN2*-Kopien: $n = 17$; 3 *SMN2*-Kopien: $n = 2$; unbekannte Anzahl an 2 *SMN2*-Kopien: $n = 1$). Des Weiteren liegt der Symptombeginn aller Patienten bei einem Alter von ≤ 6 Monaten. Das mittlere Alter der Patientenpopulation zu Baseline liegt bei der Studie CS3A bei 4,7 Monaten und damit sind die Patienten bei Studieneinschluss etwas älter als die Patienten der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 (CL-101: 3,4 Monate; CL-303: 3,7 Monate; CL-302: 4,1 Monate). Dahingegen zeigen die Patienten der Studie CS3A einen im Vergleich zu den Patienten der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 späteren Symptombeginn (durchschnittliches Alter bei Symptombeginn: 2,0 Monate (CS3A), 1,9 Monate (CL-303), 1,6 Monate (CL-302) und 1,4 Monate (CL-101)). Die motorische Funktion der Patientenpopulationen ist vergleichbar. Dies zeigt sich in einem CHOP-INTEND-Wert von 30 zum Studienbeginn in der Studie CS3A und einem CHOP-INTEND-Wert von 32,0 in CL-303, 27,9 in CL-302 und 28,0 in CL-101.

Insgesamt werden die Patientenkollektive für einen Vergleich als hinreichend ähnlich eingestuft.

Die Studienpopulationen der Studien CS3A/SHINE und ENDEAR/SHINE werden als hinreichend vergleichbar eingestuft. Für die genannten verfügbaren Endpunkte wurden die

Ergebnisse auf Ebene der Einzelstudien verglichen und die gepoolten Ergebnisse der Studie ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE mit den Ergebnissen der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 verglichen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-48: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
CL-101/ LT-001	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
CL-303	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
CL-302	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
CL-304	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie							
ENDEAR	ja	ja	ja	ja	Ja	ja	niedrig
SHINE	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
CS3A	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	- ^b
^a Es handelt sich um eine (einarmige), offene Studie.							
^b Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nur für RCT							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in Tabelle 4-48 dargestellte Bewertung des Verzerrungspotenzials leitet sich aus den in Anhang 4-E dargestellten Angaben zu den Studien ab. Bei den Studien CL-101 / LT-001,

CL-303, CL-302 und CL-304 handelt es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Für Studien mit einem solchen Design wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dementsprechend ist keine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Gleiches gilt für die offene, nicht-kontrollierte Studie CS3A und die OLE-Studie SHINE. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Es werden für die Studie ENDEAR und ENDEAR/SHINE nur einzelne Studienarme herangezogen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können trotz der eingeschlossenen einarmigen Studien und dem Heranziehen einzelner Studienarme Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.4.1, der aus den beobachteten Ergebnissen ableitbare Zusatznutzen wird in Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Der Zusatznutzen wird anhand der in Tabelle 4-49 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte bewertet. In der Tabelle 4-49 werden darüber hinaus Angaben zur Quelle der genutzten Daten gemacht. Für die abgeschlossenen Studien mit finalen klinischen Studienbericht werden ausschließlich die Ergebnisse zu Studienende (CL-101: Dezember 2017; CL-303: Dezember 2019; CL-302: November 2020) im vorliegenden Dossier dargestellt. Für die laufenden Studien bzw. teilweise abgeschlossenen Studien, für die kein abschließender klinischer Studienbericht vorliegt, wird im vorliegenden Dossier jeweils der aktuellste Datenschnitt aus dem Juni 2020 dargestellt. Weitere Informationen zu durchgeführten Datenschnitten sind im Nutzendossier zur Erstbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec aufgeführt [14].

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität		Sicherheit		
	Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)	Gesamt- mortalität	Dauerhafte Beatmung	Motorische Meilensteine	CHOP INTEND	Hospita-lisierung	UE
Abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
CL-101	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
CL-303	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
CL-302	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)	(c)
Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
CL-304	(d)	(d)	(d)	(d)	(d)	- ^a	(d)
LT-001	(d)	(d)	(d)	(d)	- ^b	-	(d)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie							
ENDEAR/ SHINE	(e)	(e)	(e)	(f)	(e)	(e)	-
ENDEAR	-	-	-	-	-	-	(g)
CS3A/ SHINE	(e)	(e)	(e)	-	(e)	(e)	-
CS3A	-	-	-	-	-	-	(h)
UE = unerwünschte Ereignisse; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders							
^a Hospitalisierungsraten werden final ausgewertet, wenn die Studie abgeschlossen ist. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen, sind per definitionem schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse berücksichtigt.							
^b LT-001 ist eine Langzeit-Sicherheitsstudie, eine Erfassung von CHOP INTEND und Bayley-Scale ist entsprechend dem Studienprotokoll nicht vorgesehen.							
(a) Studienende: 14. Dezember 2017 (24 Monate nach Gentransfer)							
(b) Studienende: 12. Dezember 2019 (Alter ≥ 18 Monate)							

- (c) Studienende: 16. November 2020 (Alter $\geq$ 18 Monate)
- (d) Datenschnitt (Zwischenauswertung): 11. Juni 2020
- (e) Nutzendossier Nusinersen der Firma Biogen GmbH (Modul 4A.4, 2020) (Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden und CS3A/SHINE-Patienten)
- (f) NICE Report ID 1069
- (g) Nutzendossier Nusinersen der Firma Biogen GmbH (Modul 4, 2017 und Modul 4A.1, 2020)
- (h) CS3A Ergebnisse des Studienregistereintrag clinicaltrials.gov

4.3.2.3.3.1 Tod oder dauerhafte Beatmung – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.1.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)**

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Überleben ohne dauerhafte Beatmung (kein Eintreten von dauerhafter Beatmung oder Tod) in einem Alter von 14 Monaten war einer der beiden ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheotomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
CL-101	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-101 war das Überleben, definiert als die Zeit von der Geburt bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
CL-302	Das Überleben war in der Studie definiert als die Zeit von der Geburt bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
ENDEAR/ SHINE und CS3A/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-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 $38,9^{\circ}\text{C}$ (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.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine offene Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme der ENDEAR/SHINE-Population herangezogen werden.

Auch wenn ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Regel auch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach sich zieht, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass auf Endpunktebene eine niedrige Aussagekraft besteht (s. Abschnitt 4.4.1). Der Endpunkt Überleben stellt den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studien CL-303 und CL-101 und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Studie CL-302 dar. Dieser setzt sich aus den Ereignissen „Tod“ und „dauerhafte Beatmung“ zusammen. Der Tod ist ein eindeutig definiertes und per definitionem schwerwiegendes Ereignis. Dauerhafte Beatmung steht im vorliegenden Krankheitsbild mit dem Tod auf einer vergleichbaren Stufe [12]. Dauerhafte Beatmung stellt eine große Belastung für Patienten und die betroffenen Familien dar, gerade dann, wenn invasive Maßnahmen erforderlich werden. Es ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Beatmung auf Wunsch der Patienten/Familien nur dann erfolgt, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht, d. h. dann, wenn der Verzicht auf diese Maßnahmen ein unmittelbares Sterberisiko darstellt. Somit ist das Überleben definiert als Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung ein harter Endpunkt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

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

CL-303, CL302 und CL-101

Einzelergebnisse zum jeweiligen Studienende (CL-101 Dezember 2017/CL-303 Dezember 2019/CL-302 November 2020)

In der CL-303 überlebten 21 von 22 eingeschlossenen Patienten (95,5 %) > 10,5 Monate ohne dauerhafte Beatmung. Im natürlichen Verlauf (PNCr) wird ein entsprechendes Alter ohne Ereignis nur von 50 % der Patienten erreicht. 20 von 22 Patienten (90,9 %) haben ein Alter von 13,6 Monaten ereignisfrei überlebt. Das ereignisfreie Überleben bis zu einem Alter von 14 Monaten ist einer der beiden ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. 20 Patienten überlebten ereignisfrei bis zu einem Alter von mindestens 18 Monaten (geplantes Studienende). Im Anschluss an die Beobachtung in der Studie CL-303 erhielten die Patienten die Möglichkeit in die Langzeitbeobachtungsstudie LT-002 einzutreten.

In der Studie CL-302 überlebten 32 der 33 behandelten Patienten (31 Patienten der ITT-Population) bis zu einem Alter von 18 Monaten (geplantes Studienende). Ein Patient verstarb im Alter von 6,9 Monaten auf Grund von Atemnot und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Der Todesfall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

In der Studie CL-101 überlebten alle 15 Patienten und damit auch alle 12 Patienten (100 %) der bewertungsrelevanten Kohorte 2 ereignisfrei bis zu einem Alter von ≥ 18 Monaten (Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse 20.01.2017) und darüber hinaus (s. Tabelle 4-51).

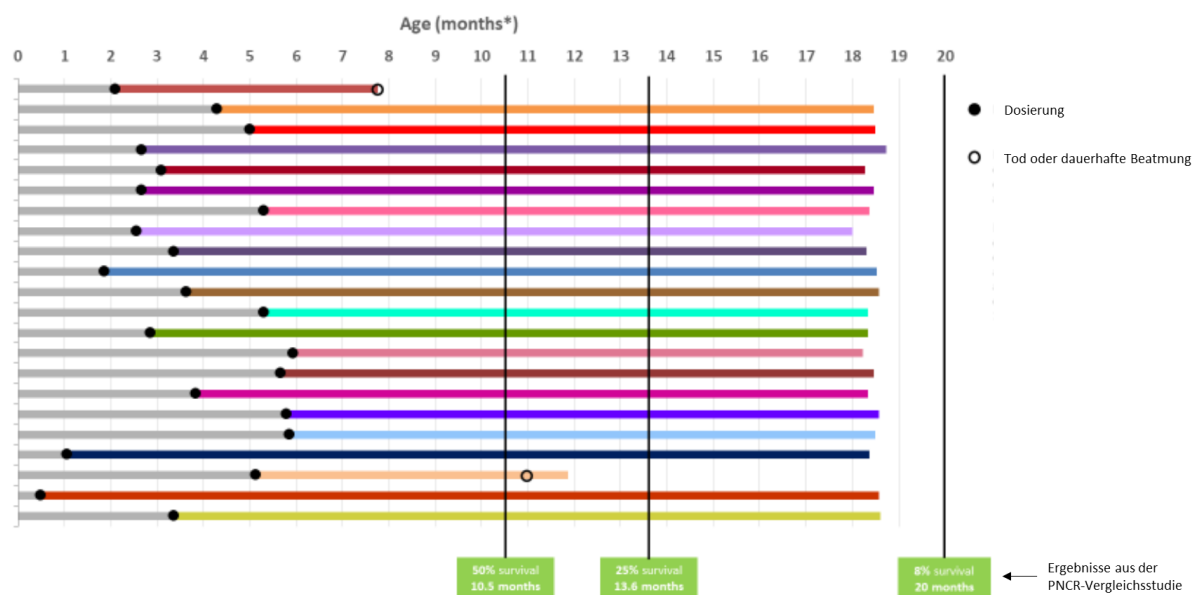


Abbildung 4-9: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 (Datenschnitt 12. Dezember 2019, *ein Monat entspricht 30 Tagen)

Tabelle 4-51: „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – Ergebnisse zum Überleben aus CL-303, CL-302 und CL-101

Studie	N	Patienten ≥ 18 Monate und ohne Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung)	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten nach Gentransfer (Tod oder dauerhafte Beatmung)	Patienten mit Ereignis, n (%)
CL-303	22	20 ^{##}	2 (9,1 %) Tod = 1 Patient* Dauerhafte Beatmung = 1 Patient**	_###	_###
CL-101	12	12	0 (0 %)	12	0 (0%)
CL-302	32 [#]	31	1 (3,1 %) Tod = 1 Patient***	_###	_###

*Die Patientin, die verstorben ist (kein Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten.

**Der Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen. Für den Patient wurde nicht-invasive Beatmung (BiPAP) für ≥ 16 Stunden über einen Zeitraum von über 14 aufeinanderfolgenden Tagen berichtet (Ereignis „dauerhafte Beatmung“). Zum Zeitpunkt des Rückzuges der Einverständniserklärung war der Patient 11,9 Monate alt.

*** Der Patient, der verstorben ist (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 6,9 Monaten.

[#]Entspricht der ITT-Population. Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient der Studie CL-302 hat die Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec an Tag 181 bekommen (ITT-Kriterium Dosierung vor Tag 180).

^{##}Ein Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot) abgebrochen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).

^{###}In den Studien CL-303 und CL-302 wurden Patienten nur bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet (geplantes Studienende)

4.3.2.3.3.1.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung

Im Folgenden werden Daten zum ereignisfreien Überleben (Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung) dargestellt. Es werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Nusinersen-Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE dargestellt. In die Ereigniszeitanalysen gingen die Daten der Studie CL-101 mit eine Beobachtungszeit von 24 Monaten nach Gentransfer und den Studien CL-303 und CL-302 mit einer Beobachtungszeit bis zu einem Alter von 18 Monaten sowie die aus den Kaplan-Meier-Kurven [5] aggregierten Daten der ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Patienten ein.

Indirekter Vergleich

Im Vergleich der Ergebnisse der Studie CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Ergebnissen der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE liegt für die gepoolten Ergebnisse mit einem Hazard Ratio von 0,08 (95 % KI: 0,02 – 0,26; 99 % KI: 0,02 – 0,37, $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec vor. Der Effekt liegt in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts, der vom IQWiG und G-BA genauer spezifiziert wird als ein Unterschied von mindestens einem Faktor von 5 – 10, d. h. einem Hazard Ratio unterhalb von 0,2 bis 0,1 [10, 11]. Dieser dramatische Effekt zeigt sich auch in den Vergleichen der Einzelstudien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Ergebnissen der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE (Tabelle 4-52). Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit ist in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 und der Studie CS3A/SHINE aufgrund zu weniger Ereignisse nicht erreicht. Das mediane ereignisfreie Überleben für Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, betrug 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen [5].

Tabelle 4-52: „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen	Nusinersen vs. AVXS-101	
Studien	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR/SHINE	0/12 (0,0)	40/81 (49,4)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	12186017,06 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - ENDEAR/SHINE	1/32 (3,1)	40/81 (49,4)	0,05 [0,01; 0,38] [0,00; 0,71]	19,24 [2,64; 140,31] [1,41; 261,92]	<0,0001
CL-303 - ENDEAR/SHINE	2/22 (9,1)	40/81 (49,4)	0,15 [0,04; 0,63] [0,02; 0,98]	6,60 [1,59; 27,38] [1,02; 42,81]	<0,0001
CL-101 - CS3A/SHINE	0/12 (0,0)	9/20 (45,0)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	22139542,35 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - CS3A/SHINE	1/32 (3,1)	9/20 (45,0)	0,08 [0,01; 0,66] [0,01; 1,28]	12,27 [1,51; 99,83] [0,78; 192,86]	<0,0001
CL-303 - CS3A/SHINE	2/22 (9,1)	9/20 (45,0)	0,23 [0,05; 1,12] [0,03; 1,84]	4,29 [0,89; 20,66] [0,54; 33,87]	<0,0001
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/66 (4,5)	49/101 (48,5)	0,08 [0,02; 0,26] [0,02; 0,37]	12,59 [3,91; 40,50] [2,71; 58,46]	<0,0001
1) p-Wert des Cox-Modells					

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen	Nusinersen vs. AVXS-101	
Studien	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Die individuellen Patientendaten der Studie SHINE lagen nicht vor. Sie wurden aus dem Nusinersen-Dossier (2020) mit Hilfe der Methode von Guyot et al. (2012) rekonstruiert. Inf: Unendlich; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar					

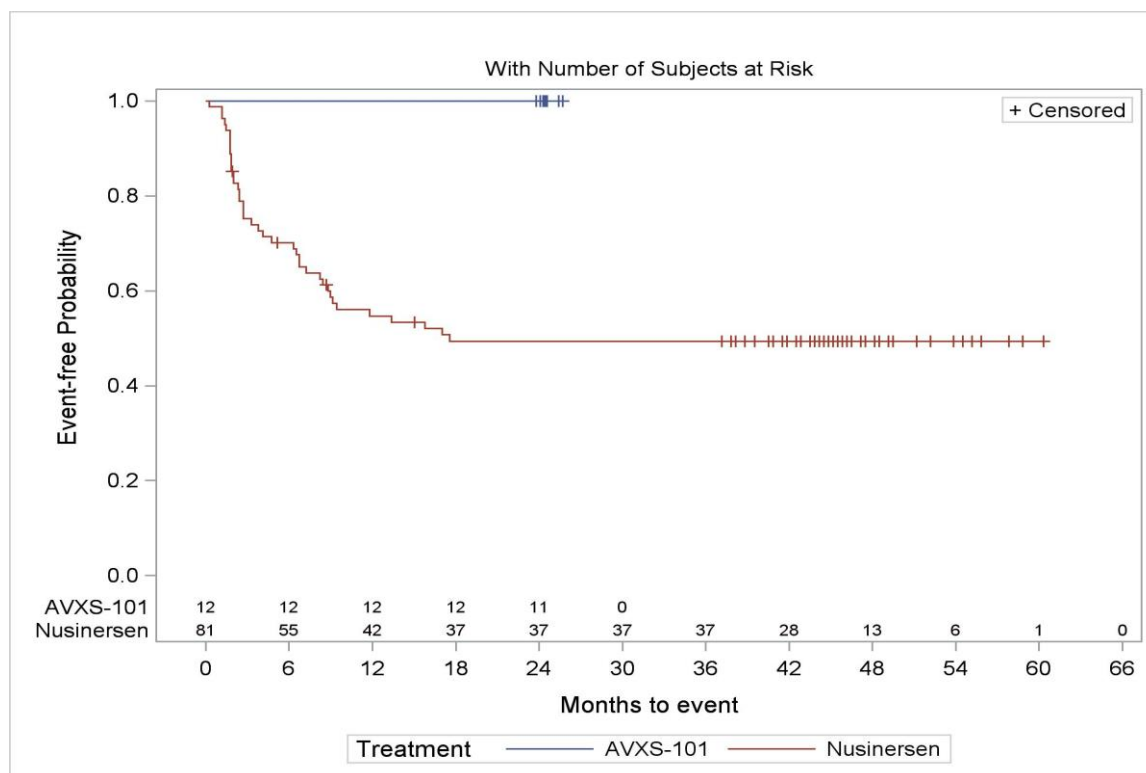


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

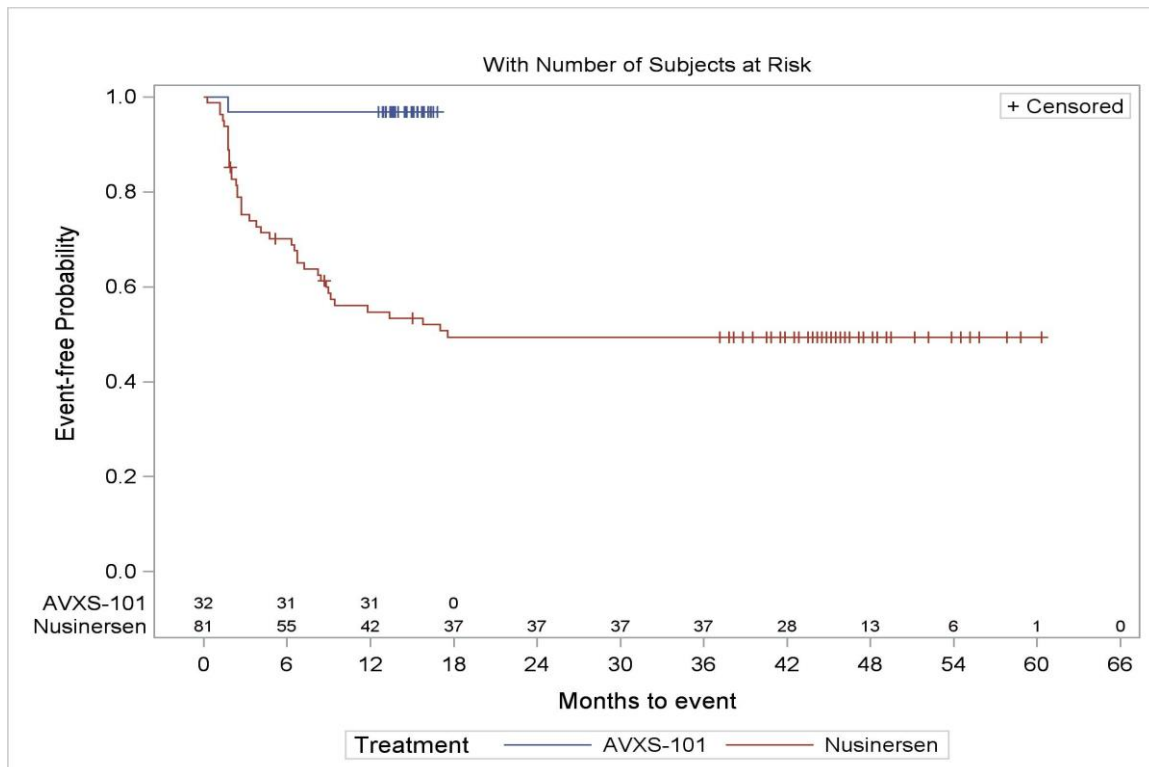


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

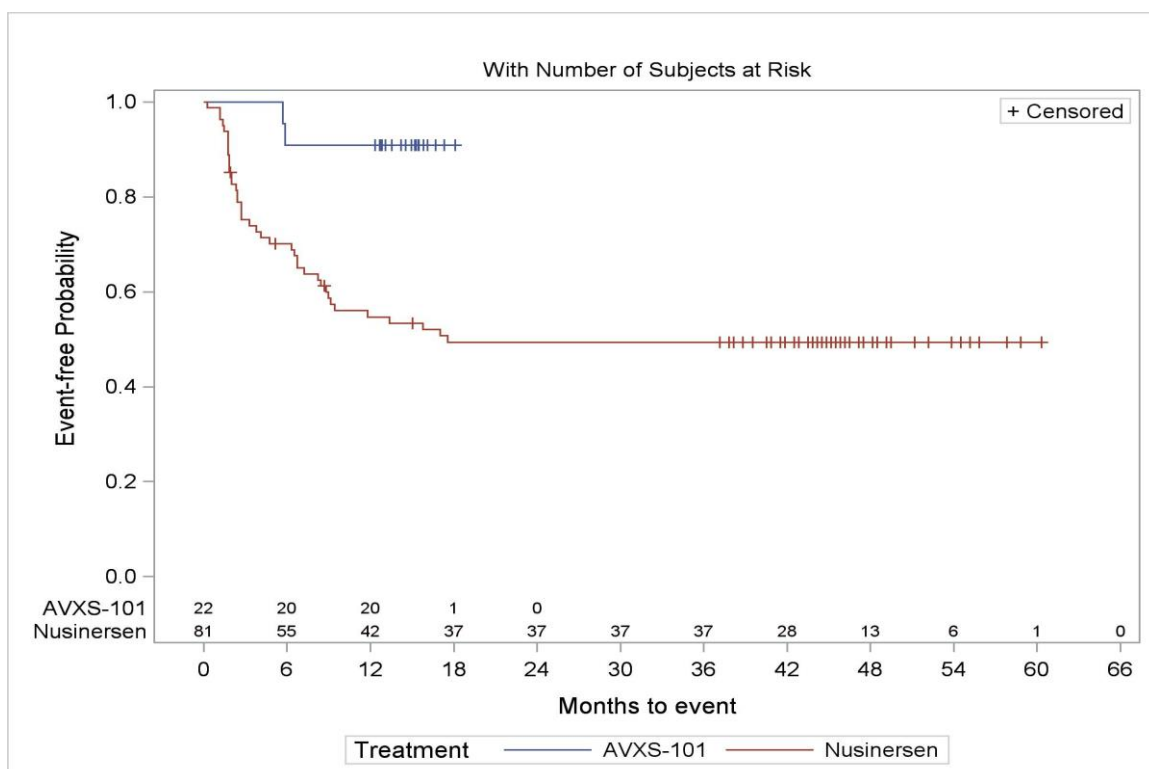


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

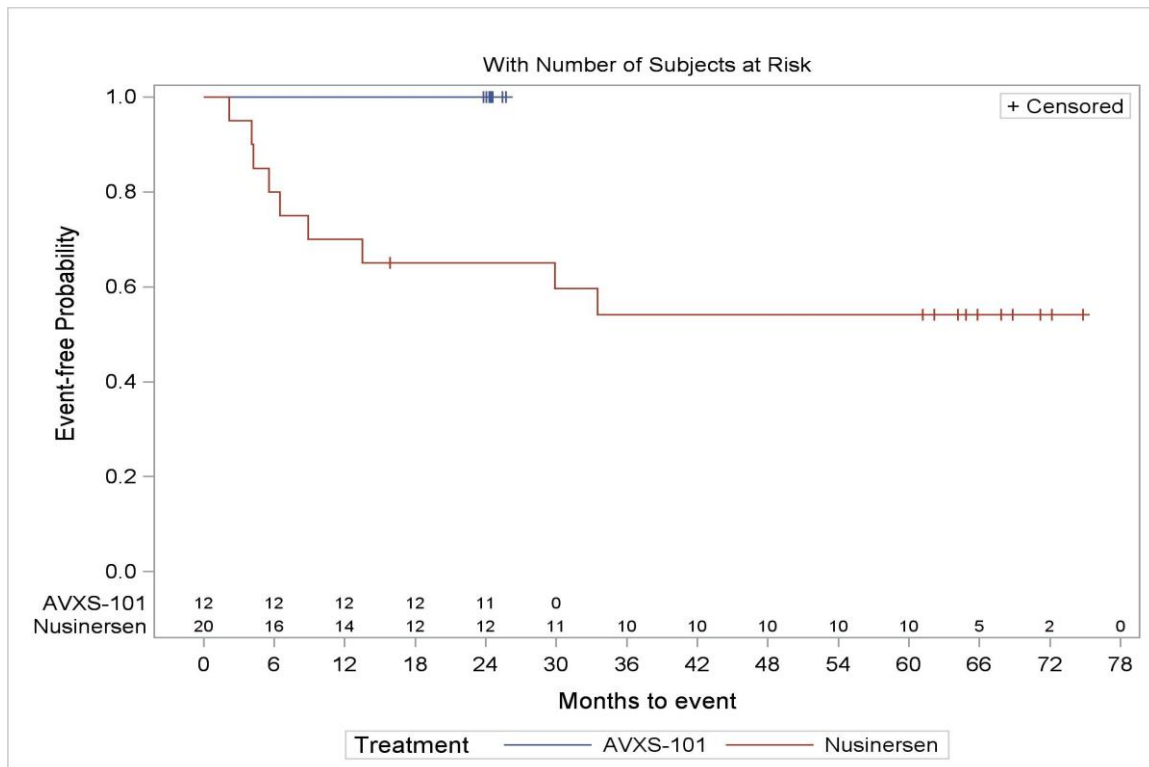


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

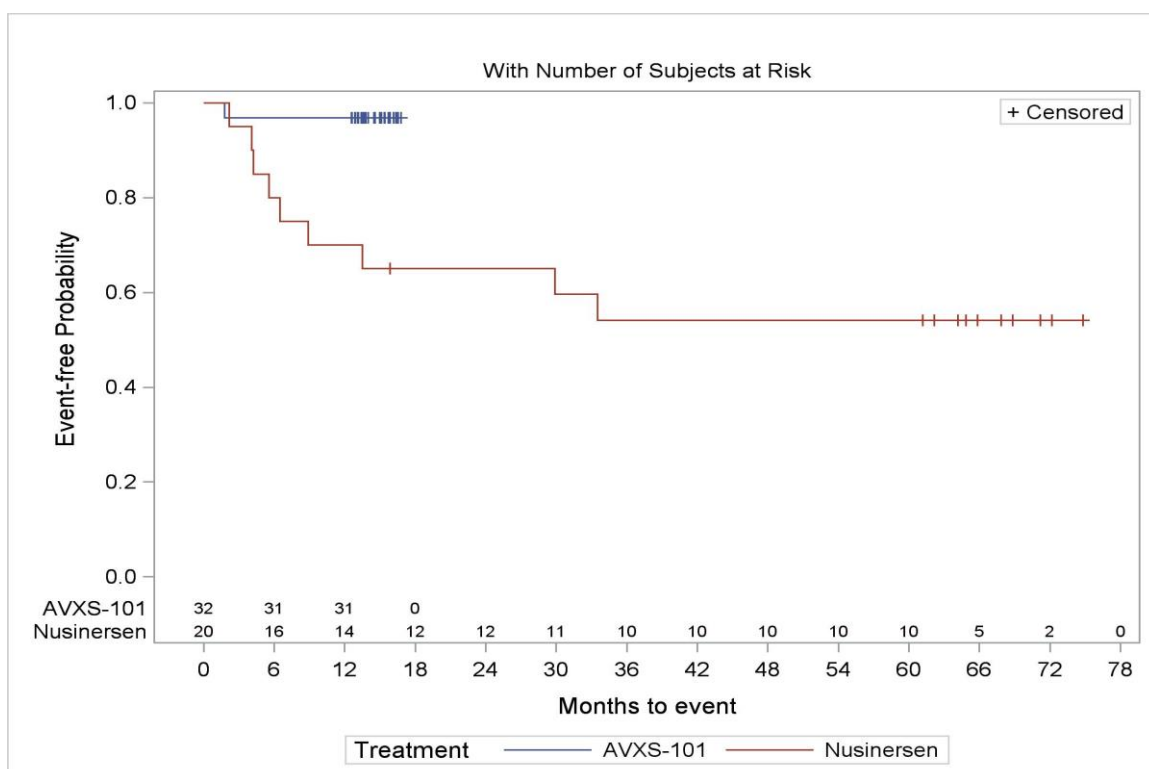


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

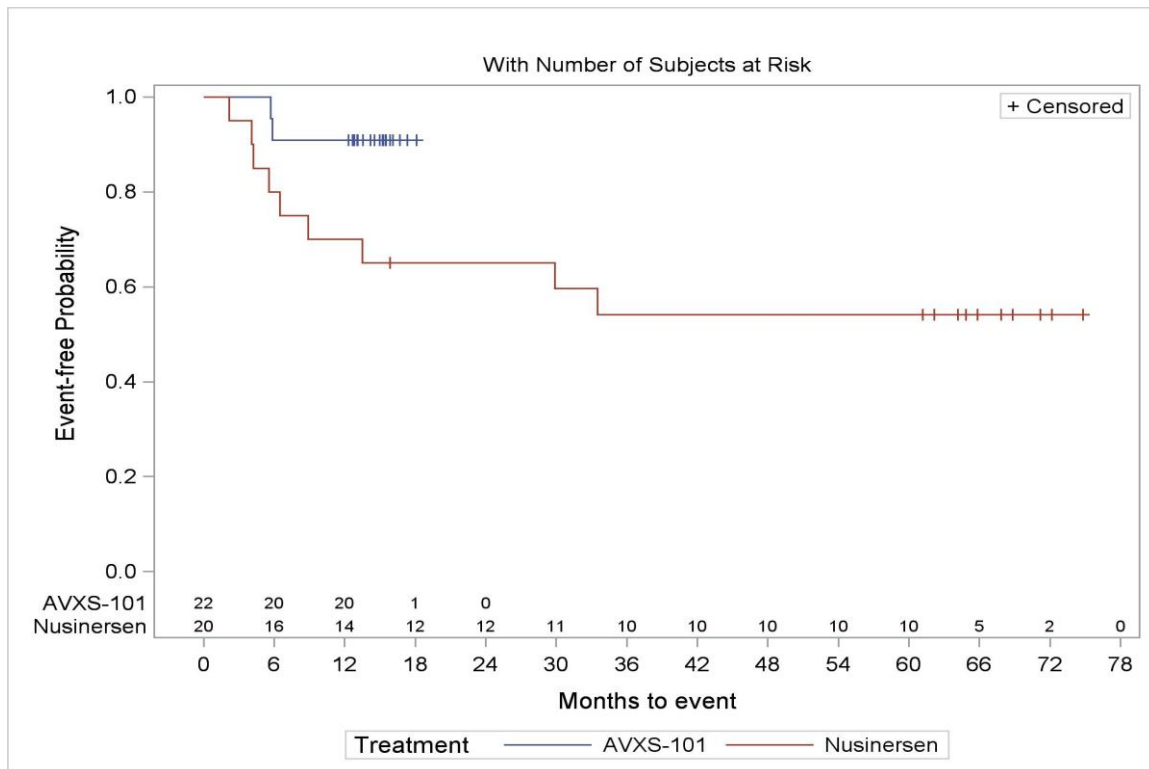


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

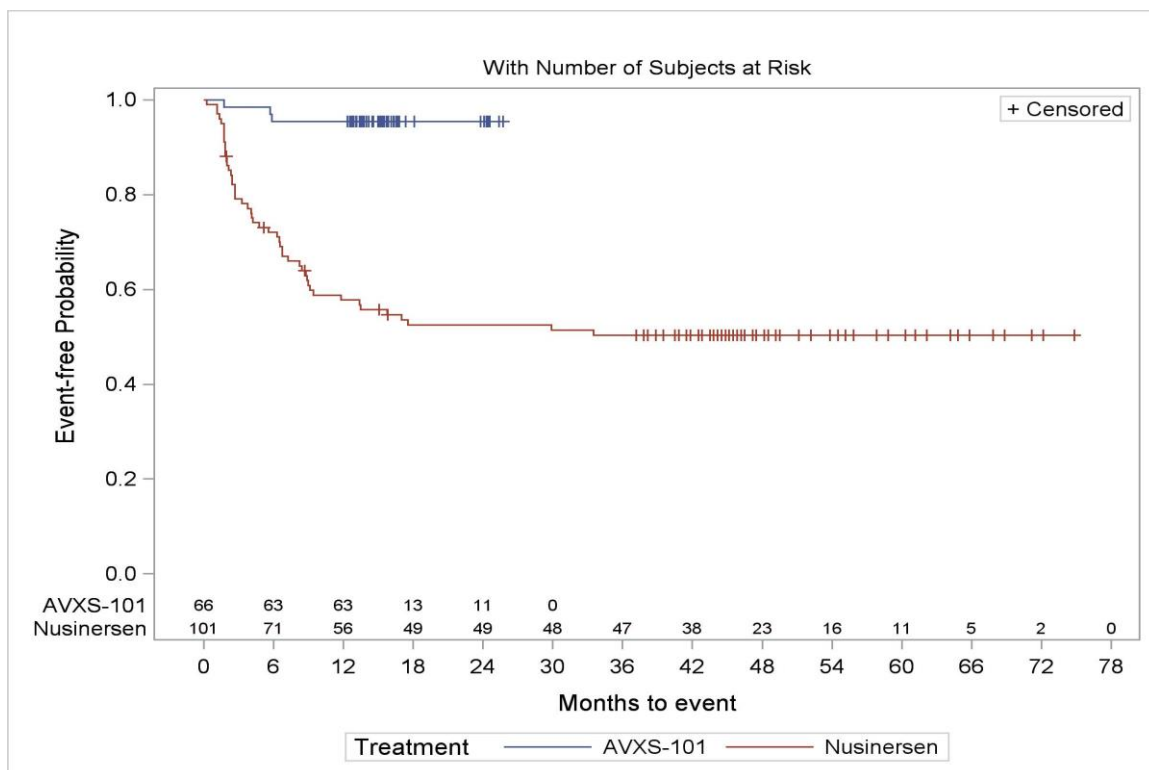


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302, CL-101) im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

Vergleich zu den gepoolten Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE, CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich.

Die Tabelle 4-53 fasst die Patienten ohne Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 inklusive der Benennung des Zensierungsgrundes zusammen. Die zunehmenden Zensierungen ab einer Beobachtungszeit von 12 Monaten lässt sich hauptsächlich durch die Definition des Studienendes der Studien CL-303 und CL-302 erklären, da hier Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet wurden. Für diese Patienten wurde nicht explizit „Studienende“ als Grund aufgeführt. Für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE sind keine patientenindividuellen Zensierungsdaten verfügbar. Die Zensierungsangaben in der Kaplan-Meier-Kurve wurden über den Guyot Algorithmus geschätzt [56].

Tabelle 4-53: Liste der Patienten ohne Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
CL-101			
1	-	-	771
2	-	-	729
3	-	-	730
4	-	-	736
5	-	-	737
6	-	-	722
7	-	-	734
8	-	-	762
9	-	-	728
10	-	-	734
11	-	-	714
12	-	-	729
CL-303			
2	-	-	426
3	-	-	406
4	-	-	483
5	-	-	456
6	-	-	475
7	-	-	393
8	Vorzeitiger Studienabbruch [#]	Unerwünschtes Ereignis	464
9	-	-	449

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
10	-	-	501
11	-	-	449
12	-	-	392
13	-	-	465
14	-	-	370
15	-	-	385
16	-	-	436
17	-	-	384
18	-	-	380
19	-	-	520
21	-	-	543
22	-	-	458
CL-302			
1	-	-	388
2	-	-	395
3	-	-	491
4	-	-	381
5	-	-	437
6	-	-	441
7	-	-	452
8	-	-	440
9	-	-	569
10	-	-	422
11	-	-	632
12	-	-	582
13	-	-	377
14	-	-	462
15	-	-	461
16	-	-	477
17	-	-	453
18	-	-	475
19	-	-	436
20	-	-	422
21	-	-	402
22	-	-	463
24	-	-	514

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
25	-	-	394
26	-	-	413
27	-	-	407
28	-	-	414
29	-	-	505
30	-	-	553
31	-	-	388
32	-	-	497
33	-	-	504

* Zeit von Gentransfer bis zum Ereignis/Studienende

Ein Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot) abgebrochen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Insgesamt zeigt sich in dem indirekten Vergleich (CL-303+CL-302+CL-101 vs. ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE: HR = 0,08; 99 % KI: 0,02 – 0,37) ein dramatischer Effekt im ereignisfreien Überleben (Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung) zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden. Der Effekt ist aufgrund der Größenordnung (HR < 0,2) nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar [10, 11]. Dieser dramatische Effekt liegt trotz einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec vor (Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunktes „dauerhafter Beatmung“: 14 Tage statt 21 Tage, d. h. der Endpunkt war in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec früher erreicht) [11]. Die mediane Überlebenszeit war in den Onasemnogen-Abeparvovec Studien und der Studie CS3A/SHINE aufgrund zu weniger Ereignisse noch nicht erreicht. In der Studie ENDEAR/SHINE betrug das mediane ereignisfreie Überleben 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen [5].

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus den Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Das Ausmaß an unterstützender Therapie hängt

im Einzelfall von der individuellen Prognose und der individuellen Entscheidung ab. Das Überleben, definiert als Zeit bis zum Tod oder dauerhafter Beatmung (s. Operationalisierung in Tabelle 4-50), ist von diesen Faktoren unabhängig. Der Versorgungsstandard in den Studien entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE und der CS3A/SHINE-Patienten wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.3.1.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben)“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-304	Das Überleben war in den Studien definiert als die Zeit von der Geburt bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Der kombinierte Überlebensendpunkt ist in der Langzeitstudie LT-001 und der Phase-III-Studie CL-304 genauso operationalisiert wie in der abgeschlossenen Studie CL-101.

LT-001

Insgesamt waren 13 Patienten der Studie CL-101 in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen worden (beide Kohorten), 3 Patienten aus Kohorte 1 und 10 Patienten aus Kohorte 2 (zulassungskonforme Dosierung).

Tabelle 4-55: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zum Überleben aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Patienten mit Ereignis, n
Tod oder dauerhafte Beatmung	13 ^a	54,6 – 74,1 Monate (MW = 62,5) 4,6 – 6,2 Jahre (MW = 5,2)	1 (Kohorte 1)
^a In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen. MW = Mittelwert			

Alle 10 Patienten aus Kohorte 2 sind zum aktuellen Stand der Studiendaten (Juni 2020) am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. In Kohorte 1 sind 2 von 3 Patienten ereignisfrei, ein

Patient benötigte dauerhafte Beatmung. Der in CL-101 beobachtete dramatische Effekt auf das Überleben konnte somit langfristig und konstant erhalten werden.

CL-304

Tabelle 4-56: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zum Überleben aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts Mittelwert (Min – Max)	Zeit seit Studienbeginn Median (Min – Max)	Ereignisse
Tod oder dauerhafte Beatmung	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 16,99 (12,2 – 24,5) Monate Kohorte 2: 17,17 (11,8 – 22,3) Monate	Kohorte 1: 14,14 Monate (8,0 – 18,4) Kohorte 2: 13,09 Monate (2,0 – 19,9)	0

Kohorte 1, 2 SMN2-Kopien

Alle 14 Patienten der Kohorte 1 waren zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite vor dem 11. Juni 2020 am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (ereignisfrei). 7 Patienten (50,0 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits älter als 18 Monate.

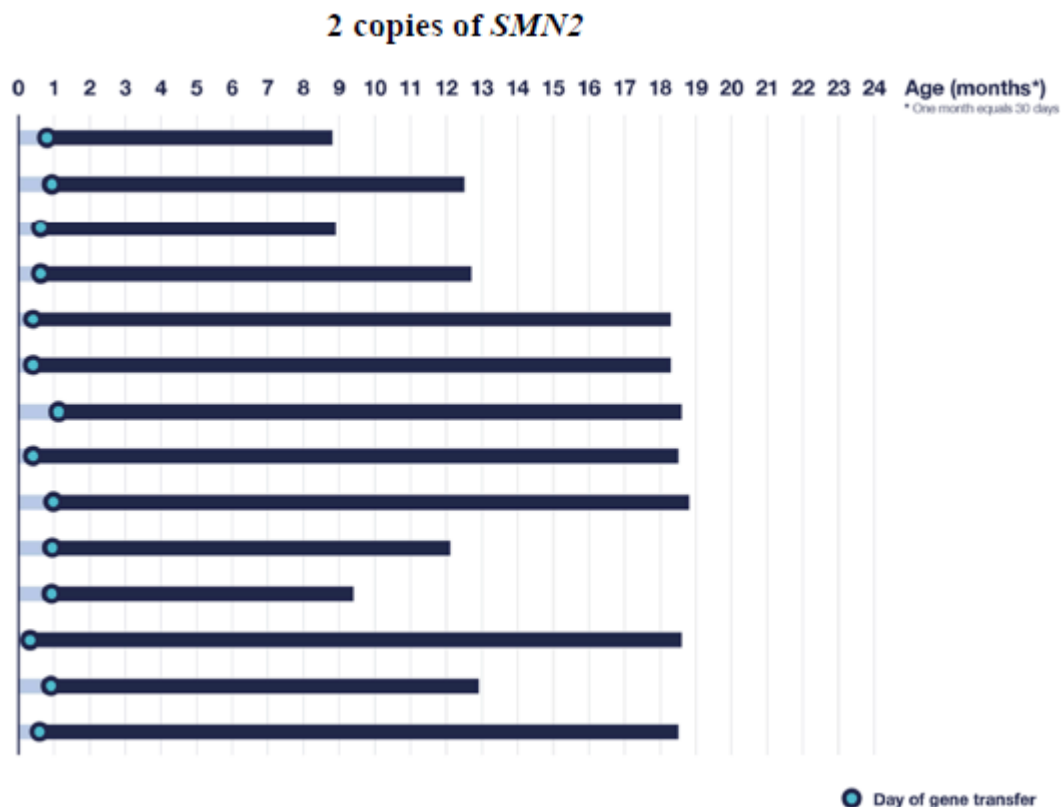


Abbildung 4-17: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 1 mit 2 SMN2-Kopien (Datenschnitt 11. Juni 2020)

Kohorte 2, 3 SMN2-Kopien

Bis zum 11. Juni 2020 waren in Kohorte 2 der Studie (3 SMN2-Kopien) 15 Patienten eingeschlossen (Rekrutierung abgeschlossen). Kein Patient war bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder beatmungspflichtig (100 % ereignisfrei). Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein mittleres Alter von 17,17 Monaten (11,8 – 22,3 Monate) erreicht, drei Patienten hatten ein Alter von 18 Monaten überschritten.

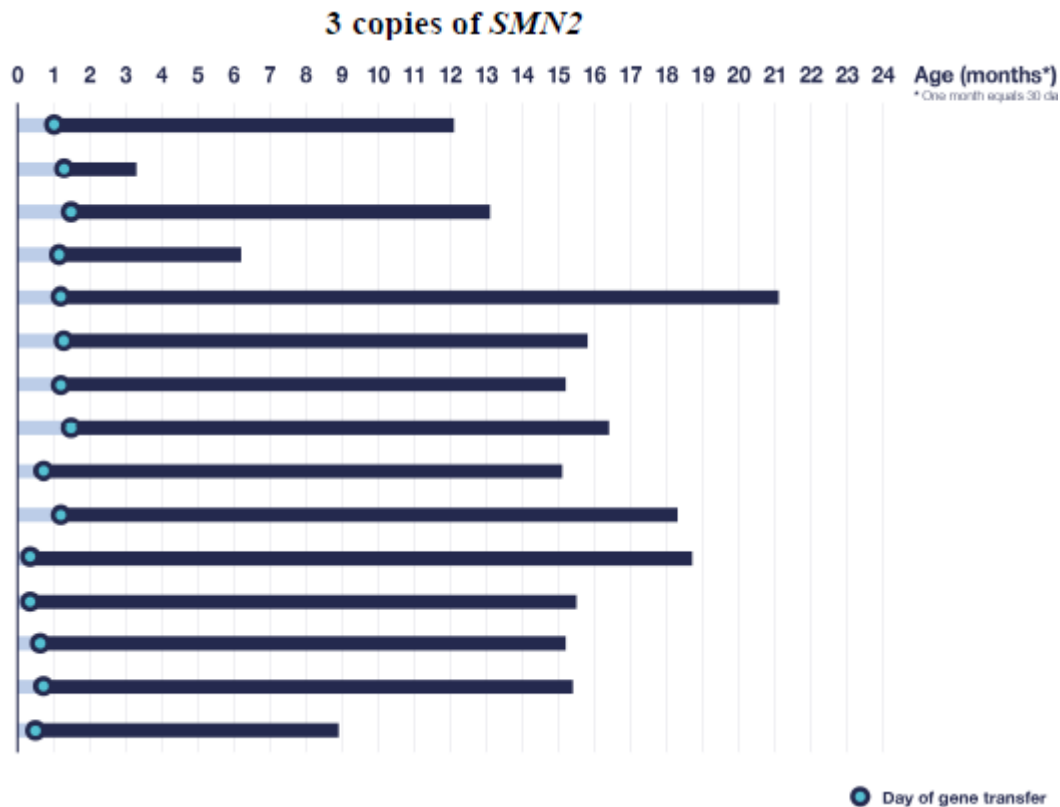


Abbildung 4-18: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-304, Kohorte 2 mit 3 SMN2-Kopien (Datenschnitt 11. Juni 2020)

4.3.2.3.2 Gesamtmortalität (Teilendpunkt des ereignisfreien Überlebens) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Anzahl der Todesfälle, Alter zum Todeszeitpunkt
CL-101	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt in der Studie CL-101 einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.
CL-302	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt in der Studie einen Teilendpunkt des kombinierten sekundären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.
ENDEAR/ SHINE und CS3A/SHINE	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme der ENDEAR/SHINE-Population herangezogen werden.

Auch wenn ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Regel auch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach sich zieht, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass auf Endpunktebene eine niedrige Aussagekraft besteht (s. Abschnitt 4.4.1). Das Versterben (= Tod) ist ein harter Endpunkt, dessen Erreichen vom Studiendesign unabhängig ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

CL-303, CL-302 und CL-101

Einzelergebnisse zum jeweiligen Studienende (CL-101 Dezember 2017/CL-303 Dezember 2019/CL-302 November 2020)

Insgesamt sind in der Studie CL-303 noch 20 von 22 Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Monaten am Leben. Eine Patientin (bialelische Deletion von *SMN1* und 2 *SMN2*-Kopien) ist in einem Alter von 7,8 Monaten verstorben. Die verstorbene Patientin hatte einen Symptombeginn in einem Alter von 2 Wochen und zum Zeitpunkt des Gentransfers war die Patientin 2,1 Monate alt. Der Krankheitszustand der Patientin erforderte Hospitalisierungen aufgrund von mangelnder Gewichtszunahme und respiratorischer Insuffizienz. Die Patientin wurde über eine nasojejunale Sonde ernährt und erhielt weitere unterstützende Maßnahmen wie nicht-invasive Beatmung (z. B. BiPAP), Unterstützung beim Abhusten und Physiotherapie. Nach einer 30-minütigen Autofahrt wurde die Patientin tot in ihrem Kindersitz aufgefunden. Als Todesursache wurde SMA Typ 1 festgestellt, nach Vorlage aller Befunde kam das DSMB 53 zu dem Schluss, dass kein Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Es verstarben keine weiteren Patienten im Verlauf der Studie. Ein Patient ist in einem Alter von 11,9 Monaten aus der Studie ausgeschieden (Rückzug der Einverständniserklärung nach Eintritt eines respiratorischen Ereignisses (dauerhafte Beatmung im Alter von 11 Monaten)). In der Studie CL-302 überlebten 32 der eingeschlossenen Patienten (31 Patienten der ITT-Population) bis zu einem Alter von 18 Monaten (geplantes Studienende). Ein Patient verstarb im Alter von 6,9 Monaten auf Grund von Atemnot und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Der Todesfall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. In der Studie CL-101 sind auch 24 Monate nach Gentransfer alle Patienten am Leben (N = 15, Kohorte 1 und 2).

Tabelle 4-58: Finale Datenschnitte – Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-303, CL-302 und CL-101

Studie	N	Patienten ≥ 18 Monate und ohne Ereignis (Tod)	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten nach Gentransfer (Tod)	Patienten mit Ereignis, n (%)
CL-303	22	20 ^{##}	1* (4,5 %)	- ^a	- ^a
CL-101	12	12	0 (0 %)	12	0 (0%)
CL-302	32 [#]	31	1** (3,1 %)	- ^a	- ^a
*Die Patientin, die verstorben ist (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 7,8 Monaten.					
** Der Patient, der verstorben ist (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), verstarb in einem Alter von 6,9 Monaten.					

⁵³ DSMB = Data Safety Monitoring Board

#Entspricht der ITT-Population. Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient der Studie CL-302 hat die Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec an Tag 181 bekommen (ITT-Kriterium Dosierung vor Tag 180).

##Ein Patient ist im Alter von 11,9 Monaten aus der Studie ausgeschieden (Rückzug der Einverständniserklärung nach Eintritt eines respiratorischen Ereignisses (dauerhafte Beatmung im Alter von 11 Monaten)), Informationen zum Überleben nach 13,6 Monaten liegen dementsprechend nicht vor. Ein weiterer Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Alter von 18,0 Monaten abgebrochen.

^a In den Studien CL-303 und CL-302 wurden Patienten nur bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet (geplantes Studienende)

4.3.2.3.3.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Zeit bis zum Tod

Im Folgenden werden Daten zur Gesamtmortalität dargestellt. Es werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Nusinersen-Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE dargestellt. In die Ereigniszeitanalysen gingen die Daten der Studie CL-101 mit einer Beobachtungszeit von 24 Monate nach Gentransfer und der Studien CL-303 und CL-302 mit einer Beobachtungszeit bis zu einem Alter von 18 Monaten ein sowie die aus den Kaplan-Meier-Kurven [5] aggregierten Daten der ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Patienten ein.

Indirekter Vergleich

Im Vergleich der Ergebnisse der Studie CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Ergebnissen der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE für Zeit bis zum Tod ergibt sich für die gepoolten Studien mit einem Hazard Ratio von 0,14 (95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97, p-Wert < 0,0001; Tabelle 4-59) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec. Der Effekt liegt in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts, der vom IQWiG und G-BA genauer spezifiziert wird als ein Unterschied von mindestens einem Faktor von 5 – 10, d. h. einem Hazard Ratio unterhalb von 0,2 bis 0,1 [10, 11]. Auf Ebene der Vergleiche der Einzelstudienresultate zeigt sich ebenfalls in allen Vergleichen ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec (Tabelle 4-59). Das Risiko zu Versterben war in der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlungsgruppe um 86 % niedriger als in der Nusinersen-Behandlungsgruppe. Die mediane Zeit bis zum Tod war in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Tabelle 4-59: „Zeit bis zum Tod“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen	Nusinersen vs. AVXS-101	
Studien	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR/SHINE	0/12 (0,0)	17*/81 (21,0)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	4201680,67 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - ENDEAR/SHINE	1/32 (3,1)	17*/81 (21,0)	0,16 [0,02; 1,19] [0,01; 2,25]	6,37 [0,84; 48,18] [0,45; 91,01]	<0,0001
CL-303 - ENDEAR/SHINE	1/22 (4,5)	17*/81 (21,0)	0,23 [0,03; 1,70] [0,02; 3,21]	4,44 [0,59; 33,57] [0,31; 63,39]	<0,0001
CL-101 - CS3A/SHINE	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	20583033,78 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - CS3A/SHINE	1/32 (3,1)	5/20 (25,0)	0,15 [0,02; 1,34] [0,01; 2,68]	6,66 [0,74; 59,60] [0,37; 118,67]	<0,0001
CL-303 - CS3A/SHINE	1/22 (4,5)	5/20 (25,0)	0,21 [0,02; 1,88] [0,01; 3,75]	4,76 [0,53; 42,59] [0,27; 84,80]	<0,0001
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/66 (3,0)	22/101 (21,8)	0,14 [0,03; 0,62] [0,02; 0,97]	6,93 [1,62; 29,67] [1,03; 46,85]	<0,0001
1) p-Wert des Cox-Modells					
Die individuellen Patientendaten der Studie SHINE lagen nicht vor. Sie wurden aus dem Nusinersen Dossier (2020) mit Hilfe der Methode von Guyot et al. (2012) rekonstruiert.					
*Laut Ergebnistabelle im Nusinersen Dossier gab es 18 Todesfälle, aus den KM-Plots konnten nur 17 extrahiert werden.					
Inf: Unendlich; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar					

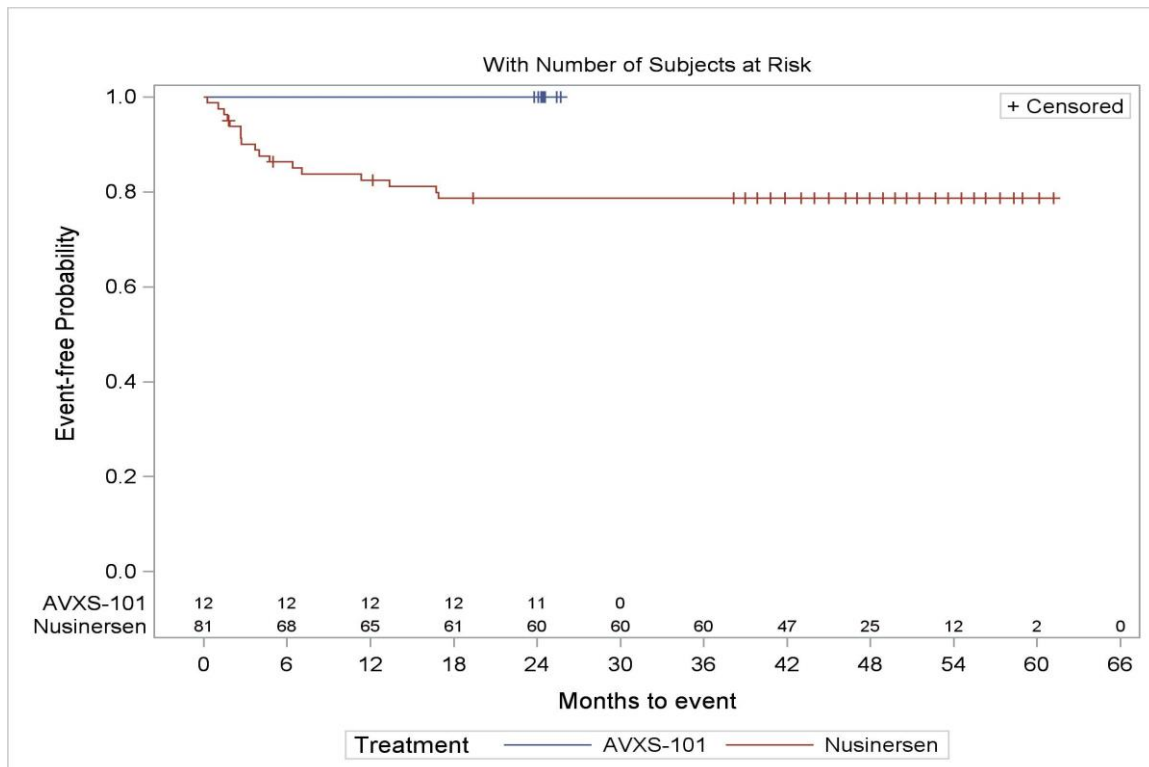


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

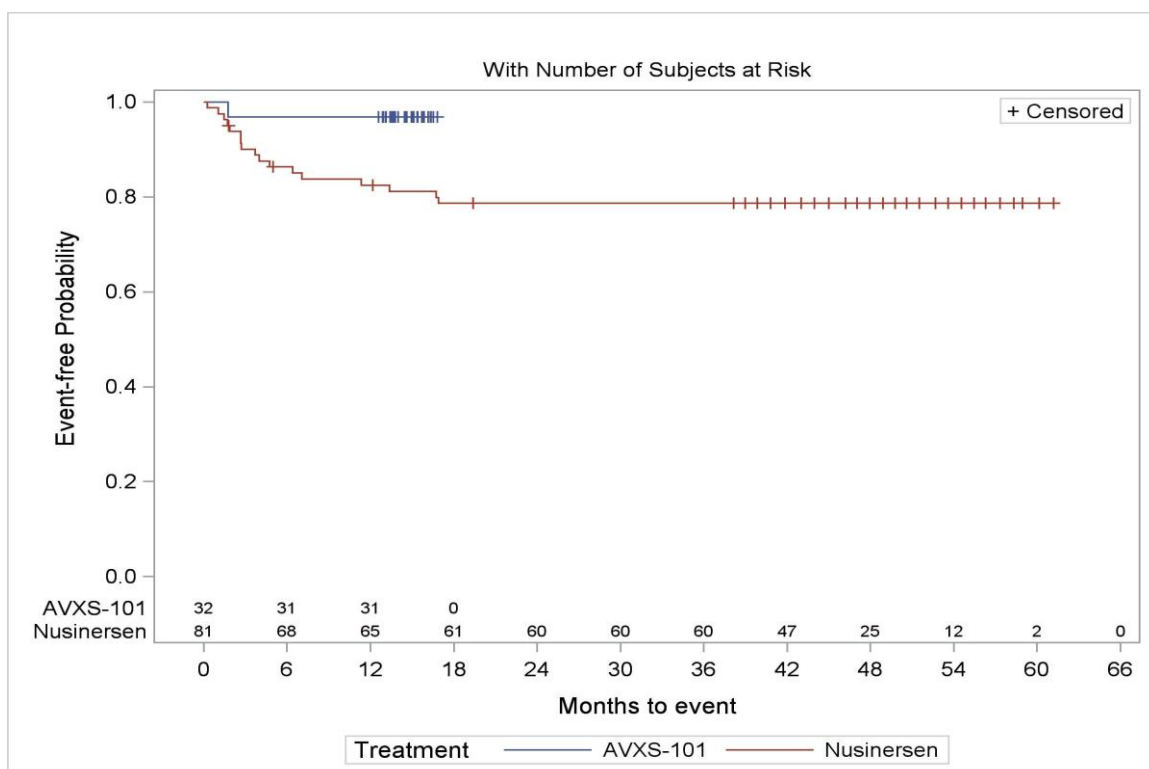


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

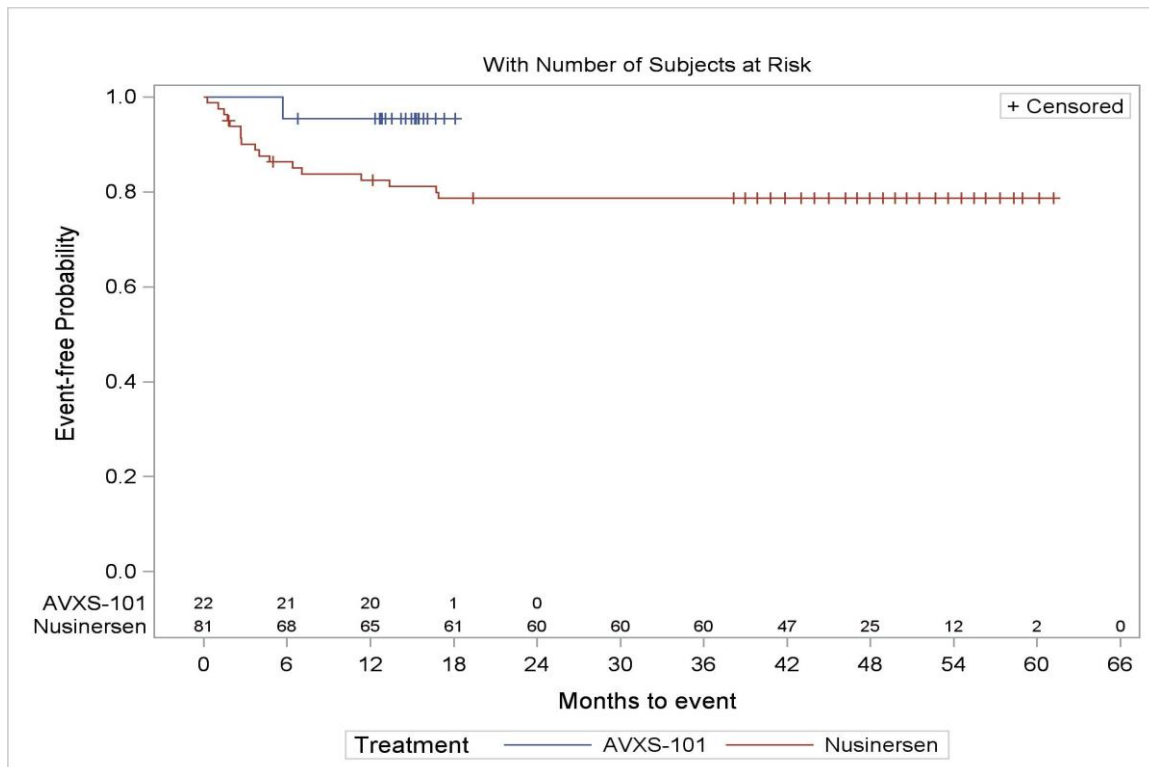


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

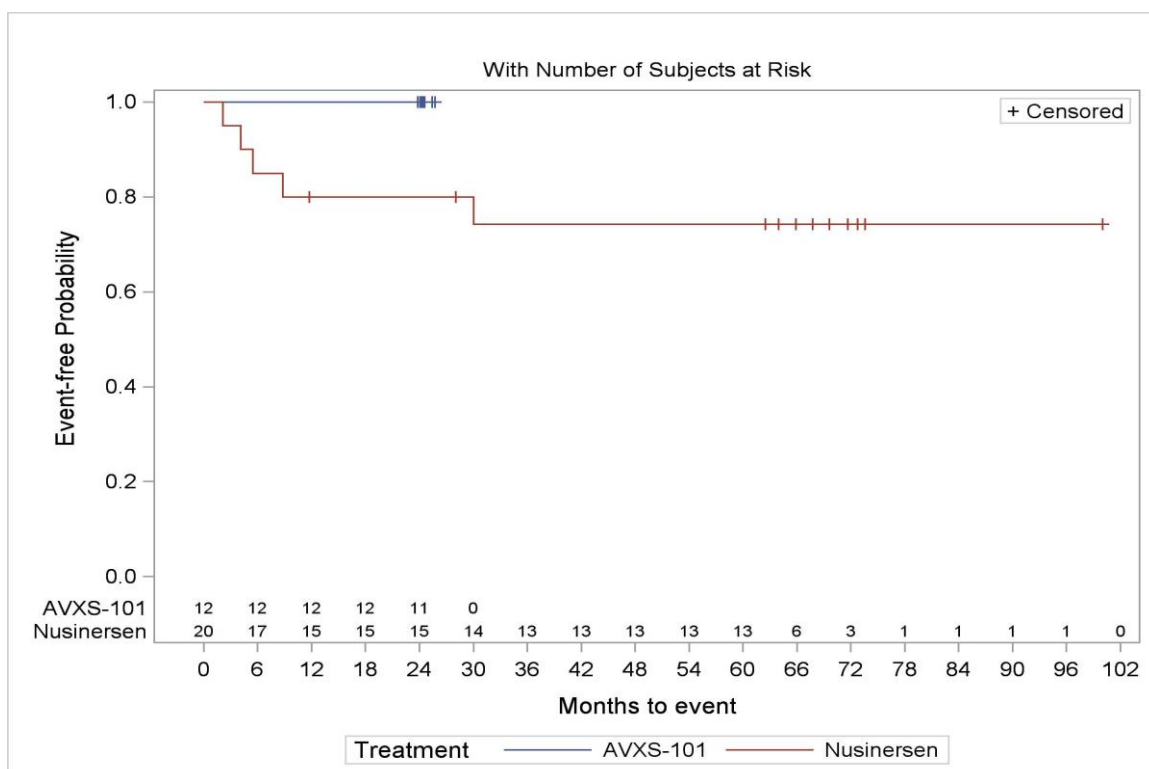


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

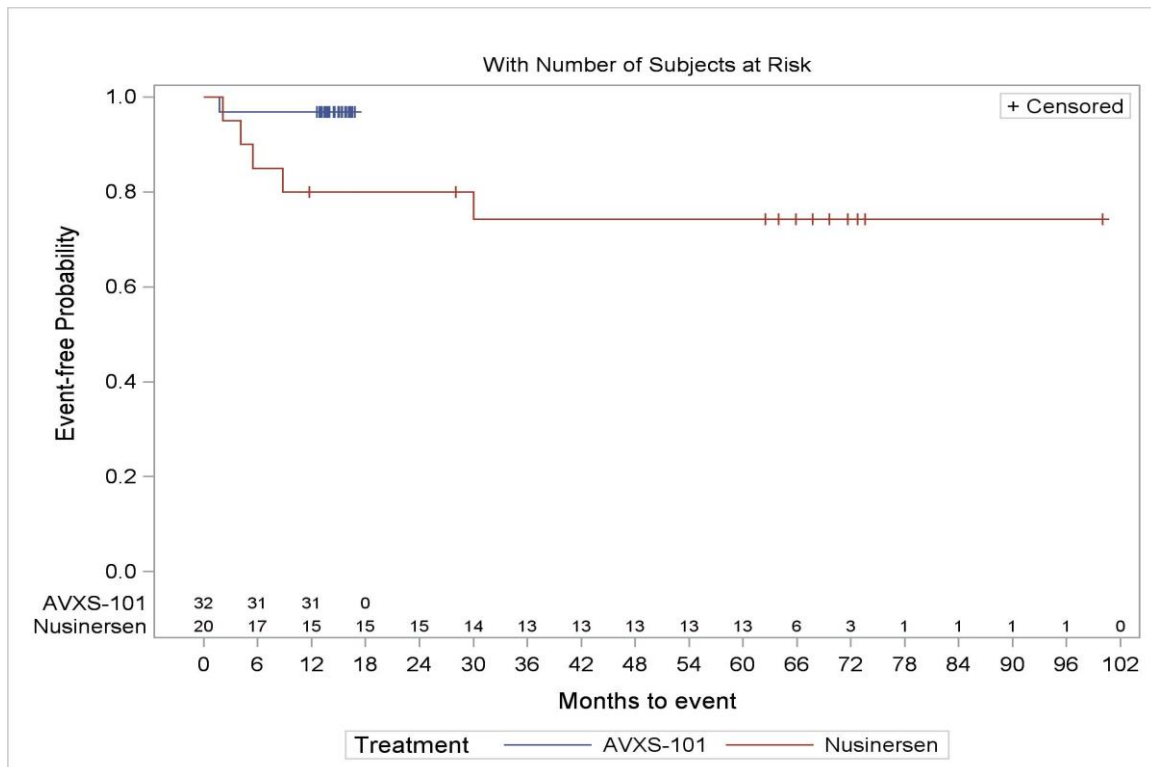


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

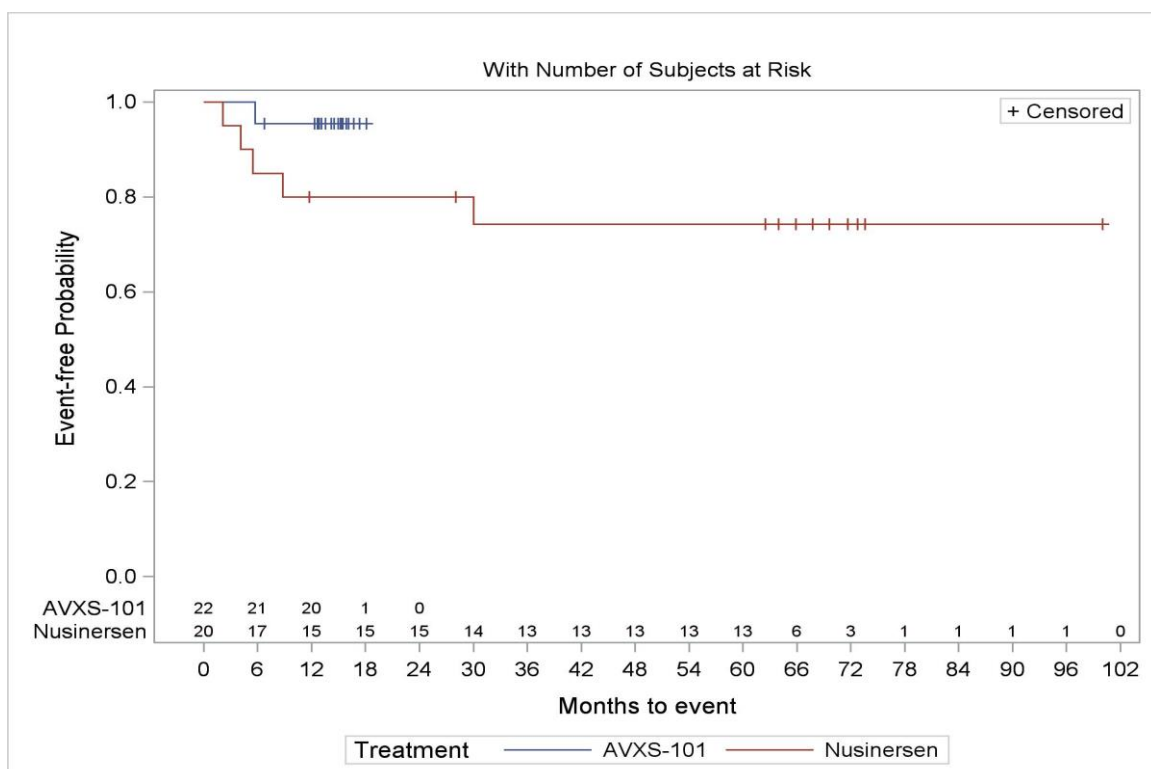


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

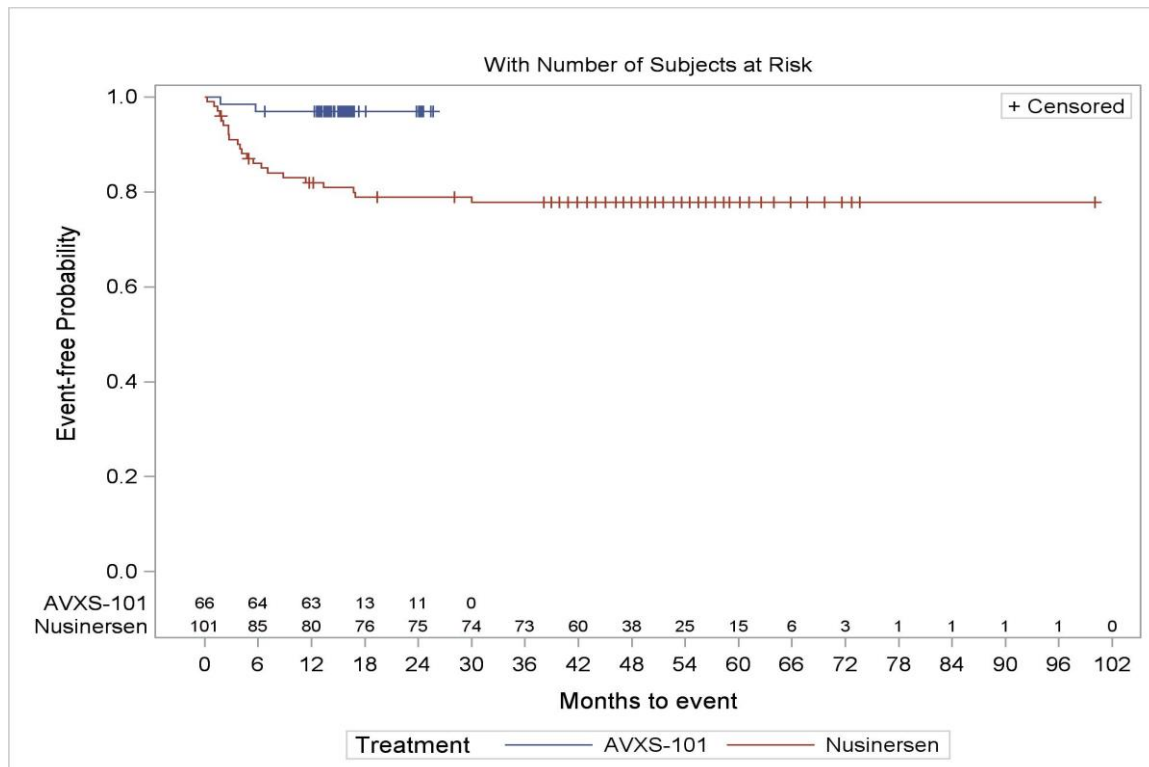


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zum Tod" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) im Vergleich zu den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

Die Tabelle 4-60 fasst die Patienten ohne Ereignis (Tod) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 inklusive der Benennung des Zensierungsgrundes zusammen. Die zunehmenden Zensierungen ab einer Beobachtungszeit von 12 Monaten lässt sich hauptsächlich durch die Definition des Studienendes der Studien CL-303 und CL-302 erklären, da hier Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet wurden. Für diese Patienten wurde nicht explizit „Studienende“ als Grund aufgeführt. Für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE sind keine patientenindividuellen Zensierungsdaten verfügbar. Die Zensierungsangaben in der Kaplan-Meier-Kurve wurden über den Guyot Algorithmus geschätzt [56].

Tabelle 4-60: Liste der Patienten ohne Ereignis (Tod) der Studien CL-303 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
CL-101			
1	-	-	771
2	-	-	729
3	-	-	730
4	-	-	736
5	-	-	737
6	-	-	722
7	-	-	734

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
8	-	-	762
9	-	-	728
10	-	-	734
11	-	-	714
12	-	-	729
CL-303			
2	-	-	426
3	-	-	406
4	-	-	483
5	-	-	456
6	-	-	475
7	-	-	393
8	Vorzeitiger Studienabbruch [#]	Unerwünschtes Ereignis	464
9	-	-	449
10	-	-	501
11	-	-	449
12	-	-	392
13	-	-	465
14	-	-	370
15	-	-	385
16	-	-	436
17	-	-	384
18	-	-	380
19	-	-	520
20	Dauerhafte Beatmung	-	203
21	-	-	543
22	-	-	458
CL-302			
1	-	-	388
2	-	-	395
3	-	-	491
4	-	-	381
5	-	-	437
6	-	-	441
7	-	-	452
8	-	-	440
9	-	-	569
10	-	-	422
11	-	-	632
12	-	-	582
13	-	-	377
14	-	-	462
15	-	-	461

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
16	-	-	477
17	-	-	453
18	-	-	475
19	-	-	436
20	-	-	422
21	-	-	402
22	-	-	463
24	-	-	514
25	-	-	394
26	-	-	413
27	-	-	407
28	-	-	414
29	-	-	505
30	-	-	553
31	-	-	388
32	-	-	497
33	-	-	504
* Zeit von Gentransfer bis zum Ereignis/Studienende			
# Ein Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot) abgebrochen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).			

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in dem Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien mit den Nusinersen-Studien ein dramatischer Effekt zugunsten der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Nusinersen behandelten Patienten (CL-303+CL-302+CL-101 vs. ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE: 0,14 (95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97, p-Wert < 0,0001). Der Effekt ist aufgrund der Größenordnung (HR < 0,2) nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar [10, 11].

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus den Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Das Ausmaß an unterstützender Therapie hängt im Einzelfall von der individuellen Prognose und der individuellen Entscheidung ab. Der

Endpunkt Mortalität ist von diesen Faktoren unabhängig. Der Versorgungsstandard in den Studien entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.2.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Gesamtmortalität – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL304	Anzahl der Todesfälle und Zeit bis zum Eintreten des Todes. Das Eintreten des Ereignisses „Tod“ stellt in den Studien einen Teilendpunkt des kombinierten Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.

Die Operationalisierung der Gesamtmortalität in der Langzeitstudie LT-001 und in den Phase-III-Studien entspricht der Operationalisierung des Endpunktes in der abgeschlossenen Studie CL-101.

LT-001

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Daten im Juni 2020 13 Patienten der Studie CL-101 in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen worden (beide Kohorten).

Tabelle 4-62: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Patienten mit Ereignis, n (%)
Tod	13 ^a	54,6 – 74,1 Monate (MW = 62,4) 4,6 – 6,2 Jahre (MW = 5,2)	0 (0 %)
^a In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen. MW = Mittelwert			

Alle 10 Patienten aus Kohorte 2 sind zum aktuellen Stand der Studiendaten am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. In Kohorte 1 sind 2 von 3 Patienten ereignisfrei, ein Patient benötigte dauerhafte Beatmung, kein Patient ist verstorben.

CL-304Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) und Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien)

Tabelle 4-63: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts Mittelwert (Min – Max)	Zeit seit Studienbeginn Median (Min – Max)	Ereignisse
Tod	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 16,99 (12,2 – 24,5) Monate Kohorte 2: 17,17 (11,8 – 22,3) Monate	Kohorte 1: 14,4 Monate (8,0 – 18,4) Kohorte 2: 13,09 Monate (2,0 – 19,9)	0 (0 %)

In der Studie CL-304 ist bis zum 11. Juni 2020 kein Patient verstorben.

4.3.2.3.3 Dauerhafte Beatmung (Teilendpunkt des ereignisfreien Überlebens) – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Dauerhafte Beatmung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Überleben ohne dauerhafte Beatmung in einem Alter von 14 Monaten war einer der beiden koprimary Endpunkte der Studie CL-303. Dauerhafte Beatmung ist ein Teilendpunkt dieses kombinierten Endpunkts und war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
CL-101	„Dauerhafte Beatmung“ war in der Studie definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorische Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. „Dauerhafte Beatmung“ stellt einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.
CL-302	„Dauerhafte Beatmung“ war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. „Dauerhafte Beatmung“ stellt einen Teilendpunkt des kombinierten sekundären Wirksamkeitsendpunktes „Überleben“ dar.
ENDEAR/S HINE und CS3A/SHINE	Im Endpunkt Beatmung werden verschiedene Variablen basierend auf der Erfassung der Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung für Patienten aus ENDEAR und CS3A ausgewertet. ENDEAR-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 $38,9^{\circ}\text{C}$ (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.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Vergleichsgruppe handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine offene Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme der ENDEAR/SHINE-Population herangezogen werden.

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

CL-303, CL-302 und CL-101

Einzelergebnisse zum jeweiligen Studienende (CL-101 Dezember 2017/CL-303 Dezember 2019/CL-302 November 2020)

Zum Screening-Zeitpunkt benötigte kein Patient der Studie CL-303 ventilatorische Unterstützung. Ein Patient erfüllte im Verlauf der Studie die Kriterien für „dauerhafte Beatmung“, der Patient war zu diesem Zeitpunkt 11 Monate alt. Dieser Patient hat am Studientag 203 die Einverständniserklärung zurückgezogen. Kein weiterer Patient hat dauerhafte Beatmung benötigt. In der Studie CL-302 waren zum Baseline-Zeitpunkt 9/33 (27,3 %) Patienten auf Unterstützung bei der Atmung angewiesen. Im Laufe der Studie war kein Patient auf eine dauerhafte Beatmung angewiesen. In der Studie CL-101 waren zum Baseline-Zeitpunkt 2 Patienten der Kohorte 2 (16,7 %) auf Unterstützung bei der Atmung angewiesen, 10 Patienten (83,3 %) waren frei von ventilatorischer Unterstützung. Keiner der 12 Patienten der Kohorte 2 benötigte bis zu 24 Monate nach Gentransfer eine dauerhafte Beatmung.

Tabelle 4-65: Finale Datenschnitte – Ergebnisse zu „dauerhafte Beatmung“ aus CL-303, CL-302 und CL-101

Studie	N	Patienten ≥ 18 Monate und ohne Ereignis (dauerhafte Beatmung)	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten nach Gentransfer (dauerhafte Beatmung)	Patienten mit Ereignis, n (%)
CL-303	22	20 ^{##}	1* (4,5 %)	- ^a	- ^a
CL-101	12	12	0 (0 %)	12	0 (0%)
CL-302	32 [#]	32	0 (0 %)	- ^a	- ^a
*Der Patient hat die Einverständniserklärung zurückgezogen. Für den Patient wurde nicht-invasive Beatmung (BiPAP) für ≥ 16 Stunden über einen Zeitraum von über 14 aufeinanderfolgenden Tagen berichtet (Alter 11 Monate). Zum Zeitpunkt des Rückzuges der Einverständniserklärung war der Patient 11,9 Monate alt. [#]Entspricht der ITT-Population. Insgesamt wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient der Studie CL-302 hat die Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec an Tag 181 bekommen (ITT-Kriterium Dosierung vor Tag 180). ^{##}Eine Patientin war im Alter von 7,8 Monaten verstorben (kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). Ein weiterer Patient hat aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abgebrochen. Dieser Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“). ^a In den Studien CL-303 und CL-302 wurden Patienten nur bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet (geplantes Studienende)					

4.3.2.3.3.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Zeit bis zur dauerhaften Beatmung

Im Folgenden werden Daten zum Teilendpunkt „Dauerhafte Beatmung“ dargestellt. Es werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt. In die Ereigniszeitanalysen gingen die Daten der Studie CL-101 (Beobachtungszeit 24 Monate nach Gentransfer) und der Studie CL-303 (Beobachtungszeit bis zu einem Alter von 18 Monaten) sowie die aus den Kaplan-Meier-Kurven aggregierten Daten der ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Patienten ein [5].

Indirekter Vergleich

Im Vergleich der Ergebnisse der Studie CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Ergebnissen der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE liegt für die gepoolten Studien, mit einem Hazard Ratio von 0,05 (95 % KI 0,01 – 0,34; 99 % KI 0,00 – 0,63, p-Wert < 0,0001; Tabelle 4-66) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec vor. Der Effekt liegt in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts, der vom IQWiG und G-BA genauer spezifiziert wird als ein Unterschied von mindestens einem Faktor von 5 bis 10, d.h. zum Beispiel als ein Hazard Ratio, welches unterhalb von 0,2 bis 0,1 liegt [10, 11]. Auf Ebene der Vergleiche der Einzelstudienresultate zeigt sich ebenfalls in allen Vergleichen ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec (Tabelle 4-66). Die

mediane ereignisfreie Überlebenszeit ist in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 und den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aufgrund zu weniger Ereignisse nicht erreicht.

Tabelle 4-66: „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“ – Vergleich der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen	Nusinersen vs. AVXS-101	
Studien	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	Hazard Ratio [95% KI] [99% KI]	p-Wert¹
CL-101 - ENDEAR/SHINE	0/12 (0,0)	24/81 (29,6)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	12181055,51 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - ENDEAR/SHINE	0/32 (0,0)	24/81 (29,6)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	17799142,13 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-303 - ENDEAR/SHINE	1/22 (4,5)	24/81 (29,6)	0,13 [0,02; 0,93] [0,01; 1,75]	7,94 [1,07; 58,88] [0,57; 110,47]	<0,0001
CL-101 - CS3A/SHINE	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	22874635,29 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-302 - CS3A/SHINE	0/32 (0,0)	4/20 (20,0)	0,00 [0,00; n.b.] [0,00; n.b.]	62476625,93 [n.b.; Inf] [n.b.; Inf]	<0,0001
CL-303 - CS3A/SHINE	1/22 (4,5)	4/20 (20,0)	0,29 [0,03; 2,77] [0,01; 5,64]	3,48 [0,36; 33,47] [0,18; 68,19]	<0,0001
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/66 (1,5)	28/101 (27,7)	0,05 [0,01; 0,34] [0,00; 0,63]	21,75 [2,95; 160,33] [1,58; 300,39]	<0,0001
1) p-Wert des Cox-Modells					
Die individuellen Patientendaten der Studie SHINE lagen nicht vor. Sie wurden aus dem Nusinersen Dossier (2020) mit Hilfe der Methode von Guyot et al. (2012) rekonstruiert. Inf: Unendlich; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar					

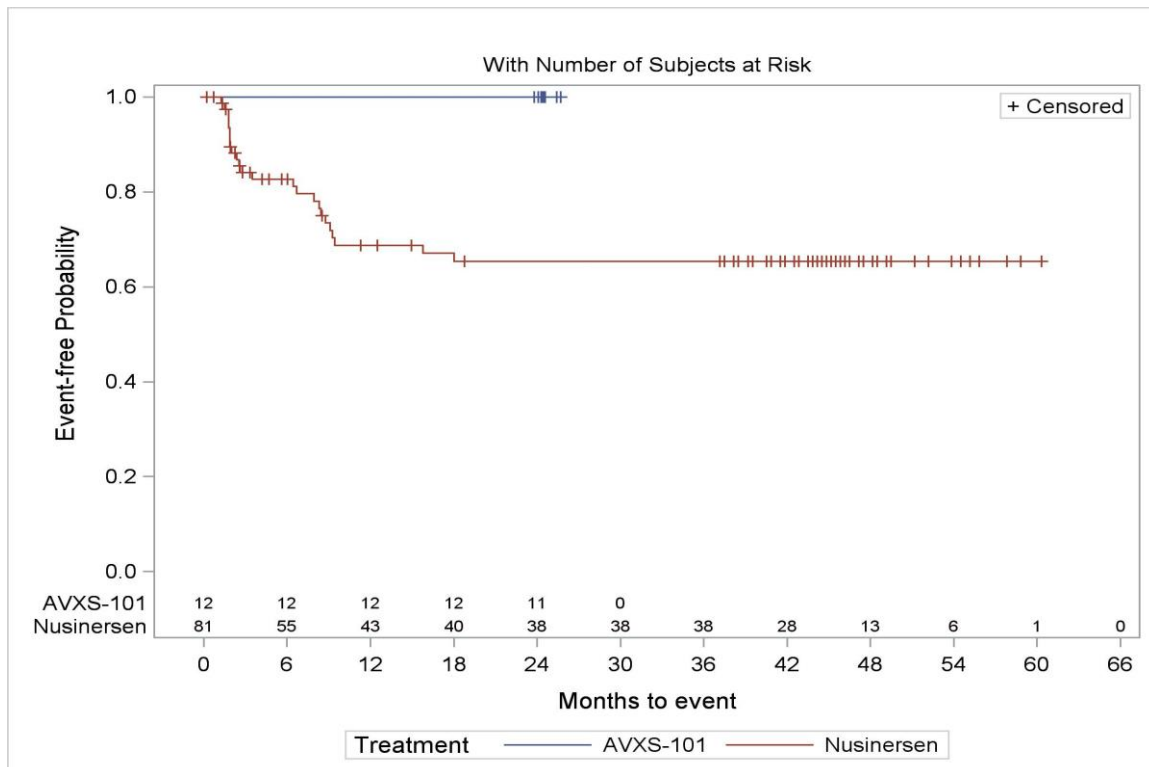


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

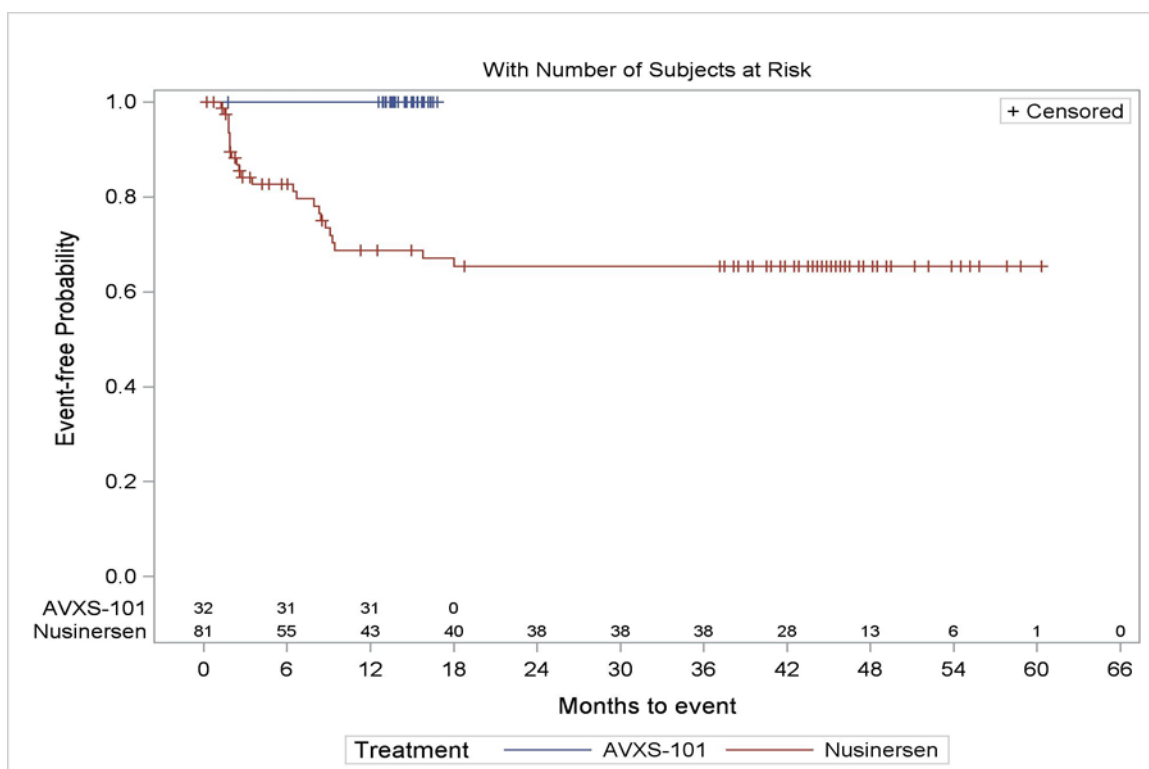


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

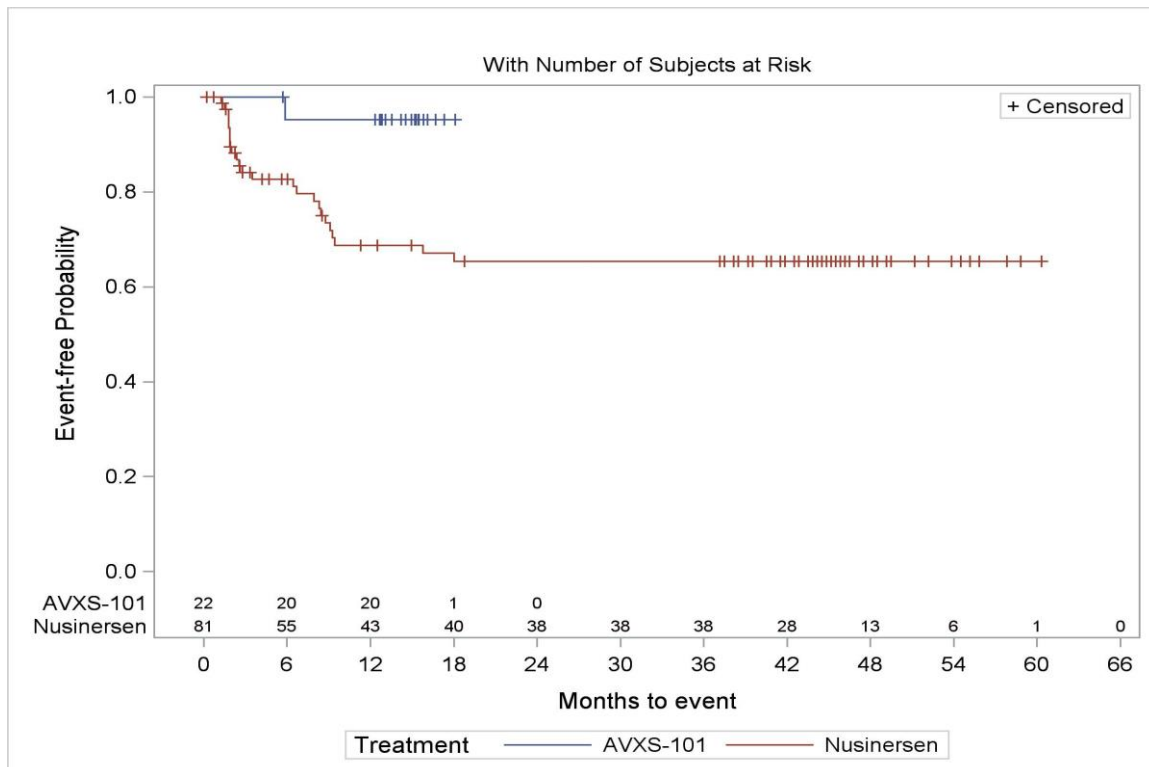


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der ENDEAR/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

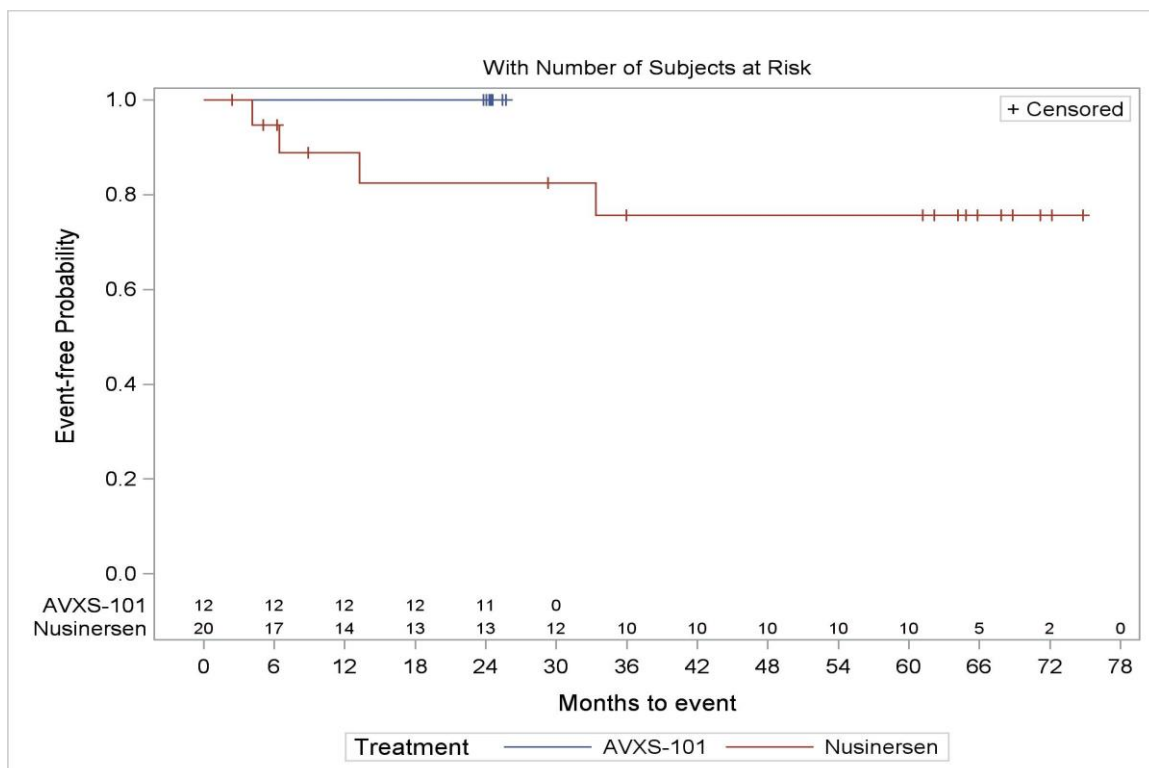


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-101 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

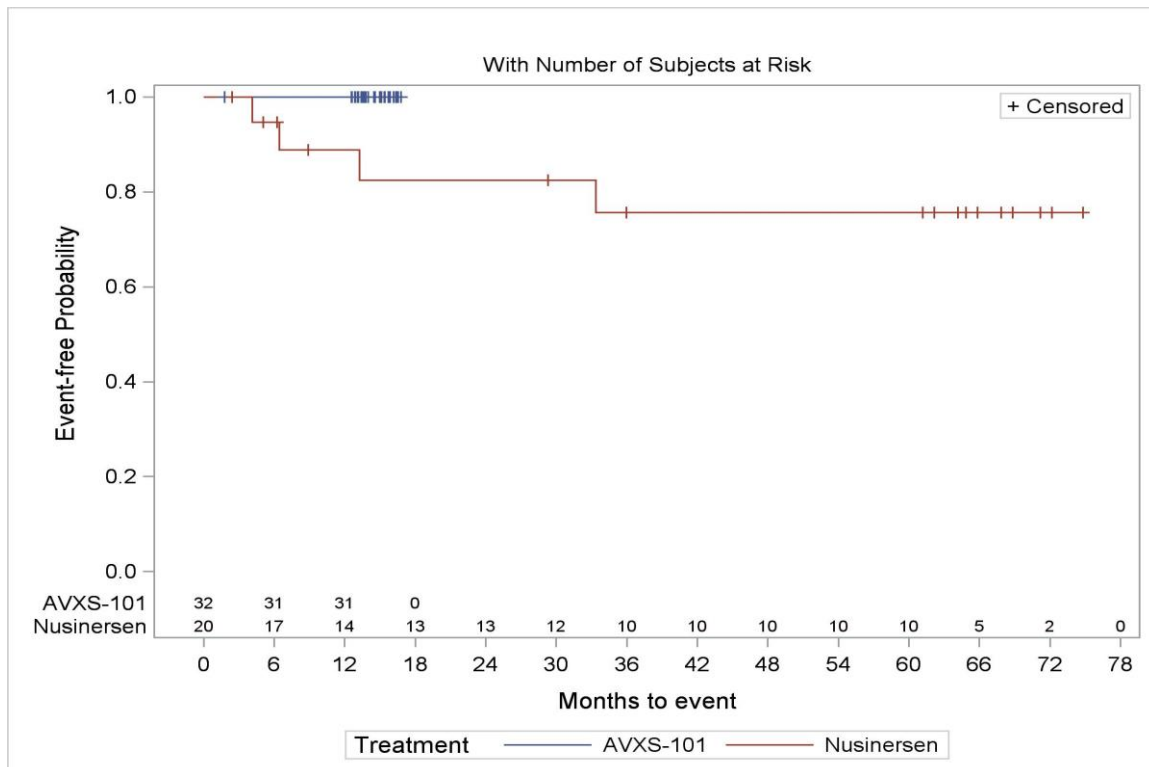


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-302 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich.

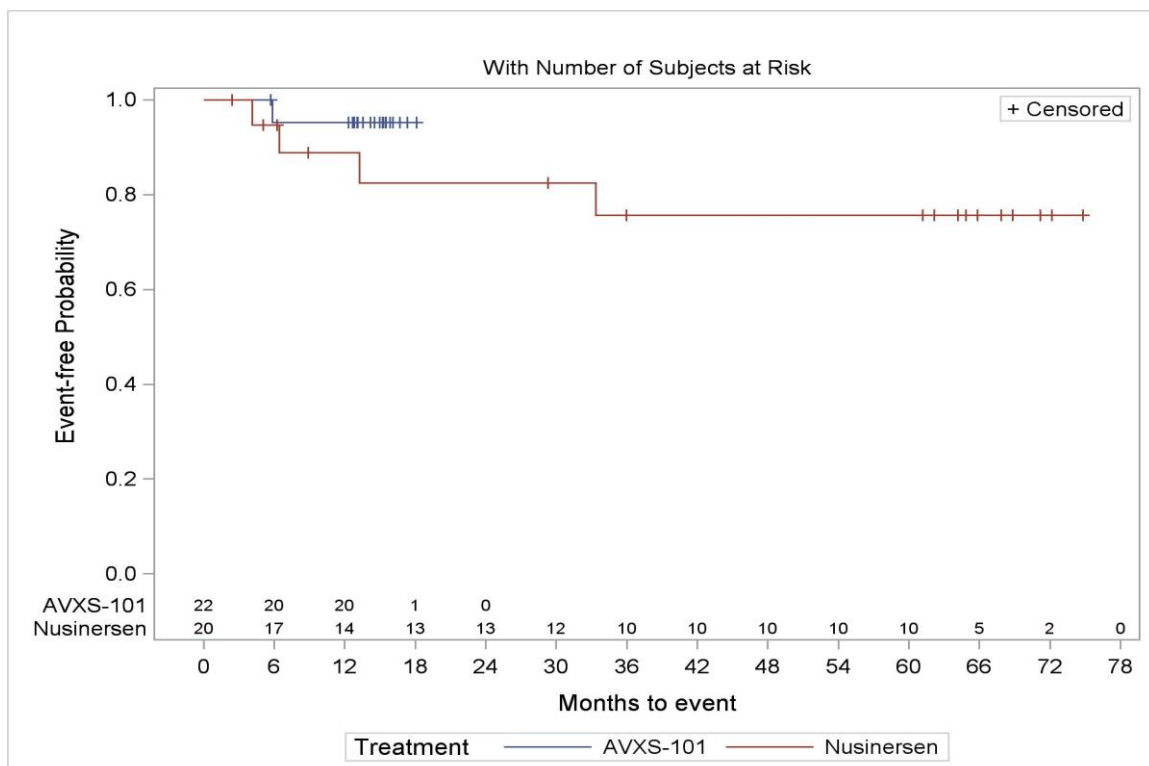


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in CL-303 im Vergleich zu Daten der CS3A/SHINE-Patienten – Historischer Vergleich

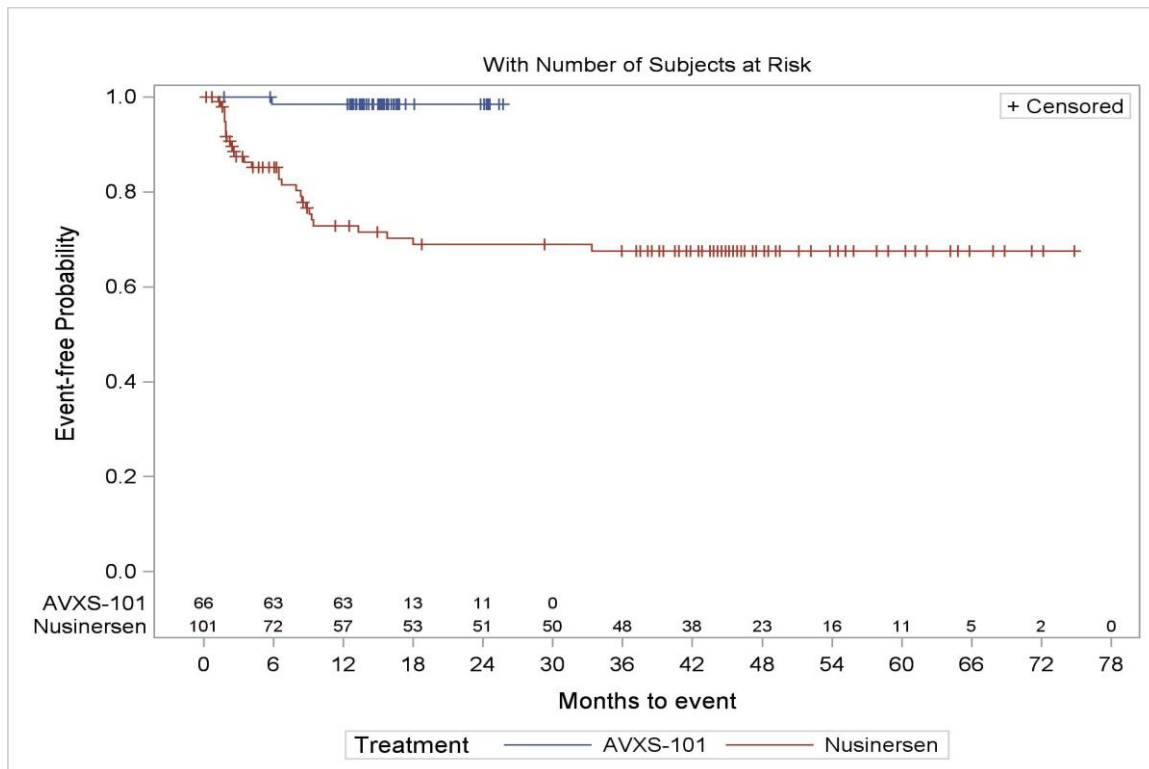


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur dauerhaften Beatmung" in den gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) im Vergleich zu den Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

Die Tabelle 4-67 fasst die Patienten ohne Ereignis (Dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 inklusive der Benennung des Zensierungsgrundes zusammen. Die zunehmenden Zensierungen ab einer Beobachtungszeit von 12 Monaten lässt sich hauptsächlich durch die Definition des Studienendes der Studien CL-303 und CL-302 erklären, da hier Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet wurden. Für diese Patienten wurde nicht explizit „Studienende“ als Grund aufgeführt. Für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE sind keine patientenindividuellen Zensierungsdaten verfügbar. Die Zensierungsangaben in der Kaplan-Meier-Kurve wurden über den Guyot Algorithmus geschätzt [56].

Tabelle 4-67: Liste der Patienten ohne Ereignis (dauerhafte Beatmung) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – individuelle Beobachtungszeit und Grund für Zensierung

Patient	Grund der Zensierung	Grund für frühzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeit* (Tage)
CL-101			
1	-	-	771
2	-	-	729
3	-	-	730
4	-	-	736
5	-	-	737
6	-	-	722

7	-	-	734
8	-	-	762
9	-	-	728
10	-	-	734
11	-	-	714
12	-	-	729
CL-303			
1	Tod	-	171
2			426
3	-	-	406
4	-	-	483
5	-	-	456
6	-	-	475
7	-	-	393
8	Vorzeitiger Studienabbruch [#]	Unerwünschtes Ereignis	464
9	-	-	449
10	-	-	501
11	-	-	449
12	-	-	392
13	-	-	465
14	-	-	370
15	-	-	385
16	-	-	436
17	-	-	384
18	-	-	380
19	-	-	520
21	-	-	543
22	-	-	458
CL-302			
1	-	-	388
2	-	-	395
3	-	-	491
4	-	-	381
5	-	-	437
6	-	-	441
7	-	-	452
8	-	-	440
9	-	-	569
10	-	-	422
11	-	-	632
12	-	-	582
13	-	-	377
14	-	-	462
15	-	-	461
16	-	-	477

17	-	-	453
18	-	-	475
19	-	-	436
20	-	-	422
21	-	-	402
22	-	-	463
23	Tod	-	53
24	-	-	514
25	-	-	394
26	-	-	413
27	-	-	407
28	-	-	414
29	-	-	505
30	-	-	553
31	-	-	388
32	-	-	497
33	-	-	504
* Zeit von Gentransfer bis zum Ereignis/Studienende #Ein Patient hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot) abgebrochen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits 18,0 Monate alt. Das Ereignis wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Der Patient war zum Zeitpunkt des Studienaustritts am Leben und frei von dauerhafter Beatmung („ereignisfrei“).			

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Teilendpunkt dauerhafte Beatmung

Insgesamt zeigt sich in dem indirekten Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien mit den gepoolten Nusinersen-Studien (CL-303+CL-302+CL-101 vs. ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE: HR = 0,05 (95 % KI 0,01 – 0,34; 99 % KI 0,00 – 0,63, p-Wert < 0,0001) ein dramatischer Effekt in der Zeit bis zur dauerhaften Beatmung für Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden. Der Effekt ist aufgrund der Größenordnung (HR < 0,2) nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar [10, 11]. Dieser dramatische Effekt liegt trotz einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec vor (Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunktes „dauerhafter Beatmung“: 14 Tage statt 21 Tage, d.h. der Endpunkt war in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec früher erreicht) [11]. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Beatmung war in den Onasemnogen-Abeparvovec Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sowie den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aufgrund zu weniger Ereignisse noch nicht erreicht.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten

mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus den Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Das Ausmaß an unterstützender Therapie hängt im Einzelfall von der individuellen Prognose und der individuellen Entscheidung ab. Der Versorgungsstandard in den Studien entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft, von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.3.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Dauerhafte Beatmung“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-304	„Dauerhafte Beatmung“ war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. „Dauerhafte Beatmung“ stellt einen Teilendpunkt des kombinierten primären Wirksamkeitseindpunktes „Überleben“ dar.

LT-001

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Daten im Juni 2020 13 Patienten der Studie CL-101 in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen worden (beide Kohorten).

Tabelle 4-69: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus LT-001

Studie LT-001	N (Kohorten 1 & 2)	Zeit seit Gentransfer	Patienten mit Ereignis, n
Dauerhafte Beatmung	13 ^a	54,6 – 74,1 Monate (MW = 62,4) 4,6 – 6,2 Jahre (MW = 5,2)	1 (Kohorte 1)
^a In CL-101 waren 15 Patienten eingeschlossen, die Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war freiwillig. Obwohl die Patienten keine weiteren Dosen Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, waren 13/15 Patienten bereit, an der Studie LT-001 teilzunehmen. MW = Mittelwert			

Alle 10 Patienten aus Kohorte 2 sind zum aktuellen Stand der Studiendaten am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. In Kohorte 1 sind 2 von 3 Patienten ereignisfrei, ein Patient benötigte dauerhafte Beatmung, kein Patient ist verstorben.

CL-304Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) und Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien)

Tabelle 4-70: Datenschnitt zum 11. Juni 2020, Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung aus CL-304

Studie CL-304	N	Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts Mittelwert (Min – Max)	Zeit seit Studienbeginn Median (Min – Max)	Ereignisse
Dauerhafte Beatmung	Kohorte 1: 14 Kohorte 2: 15	Kohorte 1: 17, 0 (12,2 – 24,5) Monate Kohorte 2: 17,2 (11,8 – 22,3) Monate	Kohorte 1: 14,4 Monate (8,0 – 18,4) Kohorte 2: 13,09 Monate (2,0 – 19,9)	0 (0 %)

In der Studie CL-304 benötigte bis zum 11. Juni 2020 kein Patient eine dauerhafte Beatmung.

4.3.2.3.3.4 Erreichen von motorischen Meilensteinen – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.4.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)**

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA Typ 1. Bayley Scales und motorische Meilensteine wurden in der Studie zur Baseline, 30 Tage nach Infusion und dann monatlich bis zum Studienende erfasst. Definitionen der motorischen Meilensteine, die in den Studien verwendet wurden: • Kopfkontrolle nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #4: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #20: Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite (= Rollen) • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #26: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden (=Freies/unabhängiges Sitzen) Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-303, in einem Alter von 18 Monaten • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Definition der WHO-MGRS: Das Kind sitzt aufrecht mit erhobenem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt weder Arme noch Hände, um sich zu stabilisieren oder die Position zu stützen. (= Freies/unabhängiges Sitzen) • Krabbeln nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #34: Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien • Krabbeln nach WHO-MGRS :Das Kind bewegt sich vorwärts auf Händen und Knien (mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe) • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #33: Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden • Stehen mit Unterstützung Bayley Scale (Grobmotorik) Item #35: Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung • Stehen mit Unterstützung (WHO): Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #40 (Freies Stehen): Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde. • Freies Stehen nach WHO-MRGS: Das Kind stehe in aufrechter Position auf beiden Füßen ohne Kontakt zu einem Gegenstand oder einer Person (mind. 10s). • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #37 (Gehen mit Unterstützung): Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #42 (Freies Gehen) und freies Gehen nach WHO-MGRS

Studie	Operationalisierung
CL-101	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA Typ 1. Die Erhebung des CHOP INTEND ist ebenfalls Bestandteil der Evaluation der motorischen Fähigkeiten (Ergebnisse s. 4.3.2.3.3.5), je nach CHOP-INTEND-Wert kommt zusätzlich oder alternativ der Bayley Scale zum Einsatz. Motorische Meilensteine wurden entsprechend den folgenden Definitionen erfasst: • Kopfkontrolle: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht • Rollen: Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen. • Unabhängiges Sitzen: Aufrechtes Sitzen mit aufrechter Kopfhaltung für mindestens 10 Sekunden. Das Kind verwendet weder die Arme noch die Hände als Unterstützung. • Unabhängiges Sitzen: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden. • Stehen mit Unterstützung: Kann sich in eine stehende Position hochziehen. • Gehen mit Unterstützung: Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Freies Stehen: Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde. • Freies Gehen: „Walks alone“ Flussdiagramm zur Bewertung der motorischen Meilensteine <pre> graph TD A["Vom Prüfärzt und Physiotherapeuten durchgeführt: • Körperliche Untersuchung • Motor Milestones Development Survey • Gross Motor Skills Checklist • CHOP INTEND • Bayley Scales • Videoaufnahmen im Prüfzentrum Von der Familie zur Verfügung gestellt: • Heimvideos der Patientin"] --> B["Review der Videos der Untersuchungen, CHOP-INTEND, Bayley Scales und Heimvideos werden durch AveXis"] B --> C["Zusammenstellung der Videos der Untersuchungen, CHOP-INTEND, Bayley Scales und Heimvideos"] C --> D["Videozusammenstellungen werden einem unabhängigen Bewerter zur Verfügung gestellt"] D --> E["Unabhängiger Bewerter nimmt eine Bewertung der Meilensteine vor"] E --> F["Daten werden AveXis zur Verfügung gestellt"] </pre> Für die Definitionen der Meilensteine s. Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.2.2.2.
CL-302	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA. Definitionen der motorischen Meilensteine, die in den Studien verwendet wurden: • Kopfkontrolle nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #4: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #20: Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite (= Rollen)

Studie	Operationalisierung
	• Unabhängiges/Freies Sitzen nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #26: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden (= Freies/unabhängiges Sitzen) Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-304 (Kohorte 1). • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Definition der WHO-MGRS: Das Kind sitzt aufrecht mit erhobenem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt weder Arme noch Hände, um sich zu stabilisieren oder die Position zu stützen. (= Freies/unabhängiges Sitzen) Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-302. • Krabbeln nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #34: Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien • Krabbeln nach WHO-MGRS: Das Kind bewegt sich vorwärts auf Händen und Knien (mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe) • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #33: Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden • Stehen mit Unterstützung Bayley Scale (Grobmotorik) Item #35: Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung • Stehen mit Unterstützung (WHO): Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #40 (Freies Stehen): Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde. • Freies Stehen nach WHO-MGRS: Das Kind stehe in aufrechter Position auf beiden Füßen ohne Kontakt zu einem Gegenstand oder einer Person (mind. 10s). • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #37 (Gehen mit Unterstützung): Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #42 (Freies Gehen) und freies Gehen nach WHO-MGRS
ENDEAR/ SHINE	In der Studie ENDEAR/SHINE wurden motorische Meilensteine (Kopfkontrolle, unabhängiges Sitzen, freies Gehen) mittels der Subskala 2 des HINE erfasst. Als unabhängiges Sitzen wurden die Kategorien „stable sits“ und „pivots“ gewertet. Als Kopfkontrolle wurde die Kategorie „all the time upright“ (Score 2) gewertet.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht

durchgeführt, da nur einzelne Studienarme der ENDEAR/SHINE-Population herangezogen wurden.

Die Einschätzung der erreichten motorischen Meilensteine ist vom Studiendesign unabhängig und wird trotz des einarmigen Studiendesigns als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Die Bewertung der erreichten Meilensteine wurde in den Studien zusätzlich zu der Bewertung des Prüfarztes durch einen unabhängigen Bewerter durch Sichtung des erzeugten Video-Materials bestätigt. Verschiedene Definitionen für unabhängiges Sitzen (≥ 5 Sekunden, ≥ 10 Sekunden, sowie ≥ 30 Sekunden) wurden verwendet: Das unabhängige oder freie Sitzen für mindestens 30 Sekunden wurde entsprechend Item #26 des Bayley Scale definiert („*child sits alone without support for at least 30 seconds*“), das Kind darf die Arme zum Abstützen benutzen. Bei der Angabe von mindestens 10 Sekunden folgt die Definition der Festlegung der *World Health Organization Multicenter Growth Reference* (WHO-MGRS) Guideline, die das freie Sitzen wie folgt definiert: „*child sits up straight with head erect for at least 10 seconds; child does not use hands or arms to balance body or support position*“, d. h. die Zeit ist zwar kürzer, das Kind darf jedoch weder Hände noch Arme zum Abstützen benutzen. Die Definitionen der Subskala 2 des HINE und des Bayley Scale werden als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich angesehen.

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

CL-303, CL-302 und CL-101

Einzelergebnisse zum jeweiligen Studienende (CL-101 Dezember 2017/CL-303 Dezember 2019/CL-302 November 2020)

Zum Studienende hatten 17 Patienten im Verlauf der Studie CL-303 (Alter ≥ 18 Monate), 24 Patienten der Studie CL-302 (Alter ≥ 18 Monate) sowie 11 Patienten der Studie CL-101 (24 Monate nach Gentransfer) den Meilenstein Kopfkontrolle erreicht. Dreizehn Patienten (59,1 %) der Studie CL-303, 20 Patienten (62,5 %) der Studie CL-302 und 9 Patienten (75 %) der Studie CL-101 konnten sich von der Rückenlage auf beide Seiten drehen. In der Studie CL-303 haben 13 (59,1 %) bzw. 14 Patienten (63,6 %) zum Studienende den Meilenstein „freies Sitzen“ erreicht (jeweils nach der Bayley- sowie WHO-Definition). In der Studie CL-302 hatten 15 Patienten (46,9 %) den Meilenstein freies Sitzen nach Bayley Scale Item#26 erreicht und 14 Patienten (43,8 %) den Meilenstein freies Sitzen nach WHO Definition erreicht. Neun Patienten der Studie CL-101 hatten 24 Monate nach Gentransfer den motorischen Meilenstein freies Sitzen nach Bayley Scale Item #26 erreicht und 10 Patienten der Studie CL-101 freies Sitzen nach WHO Definition. Ein Patient der Studie CL-303 sowie 1 Patient der Studie CL-302 und 2 Patienten der Studie CL-101 haben laufen gelernt. Alle diese Meilensteine (Tabelle 4-72/Tabelle 4-72: Erreichte Meilensteine der Patienten in CL-303, CL-302 und CL-101 (finale Datenschnitte 12. Dezember 2019, 16. November 2020 bzw. 14. Dezember 2017)) sind per Video bestätigt.

Tabelle 4-72: Erreichte Meilensteine der Patienten in CL-303, CL-302 und CL-101 (finale Datenschnitte 12. Dezember 2019, 16. November 2020 bzw. 14 Dezember 2017)

Erreichter Meilenstein	CL-303	CL-302	CL-101
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung ^c (Kopfkontrolle)	17/20 ^a (85,0%)	24/32 (75,0%)	11/12 (91,7%)
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen ^d (Rollen)	13/22 (59,1%)	20/32 (62,5%)	9/12 (75%)
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley) ^e	13/22 (59,1%) bzw. 14/22 ^b (63,6%)	15/32 (46,9%)	9/12 (75%)
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (WHO) ^f	14/22 (63,6%)	14/32 (43,8%)	10/12 (83,3%)
Kann sich in eine stehende Position hochziehen ^g	1/22 (4,5%)	1/32 (3,1%)	
Stehen mit Unterstützung ^h	1/22 (4,5%)	2/32 (6,3%)	2/12 (16,7%)
Gehen mit Unterstützung ⁱ	1/22 (4,5%)	1/32 (3,1%)	2/12 (16,7%)
Freies Stehen ^j	1/22 (4,5%)	1/32 (3,1%)	2/12 (16,7%)
Freies Gehen ^k	1/22 (4,5%)	1/32 (3,1%)	2/12 (16,7%)
^a Zwei Patienten hatten den Meilenstein bereits zur Screening-Visite, d. h. vor Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erreicht. ^b Ein Patient hat den Meilenstein freies Sitzen für 30 Sekunden in einem Alter von 16 Monaten erreicht, der Meilenstein wurde in der Studienvsiste in einem Alter von 18 Monaten nicht bestätigt (ko-primärer Endpunkt der Studie). ^c Entsprechend #4 des Bayley Scale ^d Entsprechend #20 des Bayley Scale ^e Entsprechend #26 des Bayley Scale ^f Definition nach WHO MGRS ^g Entsprechend #35 des Bayley Scale ^h Entsprechend #33 des Bayley Scale ⁱ Entsprechend #37 des Bayley Scale ^j Entsprechend #40 des Bayley Scale ^k Entsprechend #42 des Bayley Scale			

Die WHO-MGRS hat ein Alter von 9,2 Monaten als das Alter bestimmt, bis zu dem 99 % der Kinder in einer normalen Entwicklung den motorischen Meilenstein unabhängiges Sitzen erreichen (1. – 99. Perzentil: 3,8 – 9,2 Monate) [48]. Die 14 Kinder, die in der Studie CL-303 sitzen gelernt haben (Bayley), waren mit im Median 12,6 Monaten (Spanne 9,2 – 18,6 Monate) älter als Kinder in einer normalen Entwicklung. Auch die Kinder der Studie CL-302 waren im

Median 15,3 Monate alt (Spanne: 7,1 – 18,9) als Sie den Meilenstein freies Sitzen (nach Bayley Scale) erreicht hatten und somit ebenfalls älter als Kinder in einer normalen Entwicklung.

Tabelle 4-73: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-303

Erreichter Meilenstein	Medianes Alter bei Erreichen des Meilensteins [Monate]	Min; May
Kopfkontrolle	6,75	2,0; 16,4
Rollen	11,50	2,9; 18,3
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley)	12,55	9,2; 18,6
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (WHO)	13,85	10,2; 18,6
^a Betrachtung über die ganze Studie, d. h. inklusive des Patienten, für den der Meilenstein zum Zeitpunkt der Abschlussvisite (Alter 18 Monate) nicht dokumentiert wurde.		

Tabelle 4-74: Medianes Alter beim Erreichen motorischer Meilensteine in CL-302

Erreichter Meilenstein	Medianes Alter bei Erreichen des Meilensteins [Monate]	Min; May
Kopfkontrolle	7,95	2; 21,4
Rollen	15,35	9,8; 23,4
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden (Bayley)	15,3	7,1; 18,9
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden (WHO)	15,9	7,7; 18,6

Insgesamt ist das Erreichen der motorischen Meilensteine in den Studienpopulationen von CL-303 und CL-302 im Vergleich zur normalen Entwicklung verzögert. Es wird jedoch in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 gezeigt, dass die Meilensteine für Patienten mit SMA Typ 1 durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec grundsätzlich erreichbar werden.

4.3.2.3.3.4.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Erreichen von motorischen Meilensteinen

Im Folgenden werden Daten zum Erreichen von motorischen Meilensteinen dargestellt. Die motorischen Meilensteine wurden in den Studien CL-303 und CL-302 mittels Bayley Scale und nach WHO-Definitionen bestimmt. Die CL-101 ist eine Phase-I-Studie mit dem ursprünglichen primären Ziel die Sicherheit der Gentherapie zu untersuchen und eine Einschätzung der Wirksamkeit zu erhalten. Motorische Meilensteine wurden nicht von Beginn an mittels Bayley Scale erfasst, sondern erst nachträglich durch Sichtung der Video-Dokumentation auf das Erreichen der motorischen Meilensteine geprüft, sodass auch der Zeitpunkt des Erreichens des

jeweiligen Meilensteins nicht immer sicher erfasst werden konnte. Der motorische Meilenstein „Kopfkontrolle“ ist der untersuchte Meilenstein, der zum einen in der Entwicklung am frühesten erreicht wird und zum anderen auch im natürlichen Verlauf erreicht werden kann. Für den Endpunkt „Kopfkontrolle“ liegt der Zeitpunkt des Erreichens für die Patienten der Studie CL-101 nicht vor. Deshalb wird für diesen Meilenstein ausschließlich die Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303 und CL-302 in den indirekten Vergleich mit ENDEAR/SHINE eingeschlossen. Für die weiteren motorischen Meilensteine freies Sitzen und freies Gehen werden zum einen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der Studie ENDEAR/SHINE dargestellt. Des Weiteren wird für diese beiden motorischen Meilensteine eine Sensitivitätsanalyse, der Ergebnisse der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303 und CL-302 (ohne CL-101) mit ENDEAR/SHINE ergänzend dargestellt.

Für den Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Monate liegen in den Studien CL-303 und CL-302 keine Ergebnisse vor (geplantes Studienende Alter 18 Monate). Deshalb wurden die Ergebnisse vom Zeitpunkt des Studienendes (Alter 18 Monate) auf die Berechnungen mit 24 Monaten fortgeschrieben. Im Verlauf der Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec zeigt sich, dass gewonnene motorische Meilensteine über die Zeit nicht verloren gehen, sondern im Gegenteil, die Kinder mit zunehmendem Alter weitere motorische Meilensteine erreichen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.4.3). Somit ist die Fortschreibung der CL-303 und CL-302 Ergebnisse auf 24 Monate eher eine Unterschätzung der Ergebnisse, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass im weiteren Verlauf weitere Kinder den jeweiligen Meilenstein erreicht haben. In der Studie ENDEAR/SHINE wurden die motorischen Meilensteine mittels der Subskala 2 des HINE erfasst. Es wurden die Ergebnisse zum Erreichen der motorischen Meilensteine Kopfkontrolle, freies Sitzen und freies Gehen, die im NICE Bericht (ID 1069 [7]) publiziert sind (Daten der CS3A/SHINE-Population liegen nicht vor), verglichen.

Indirekter Vergleich

Zu allen Zeitpunkten haben signifikant mehr Patienten, die in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, den Meilenstein „Kopfkontrolle“ erreicht (Tabelle 4-77). Den motorischen Meilenstein „freies Sitzen“ erreichten zum Zeitpunkt 18 Monate und 24 Monate statistisch signifikant mehr Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung als Patienten mit Nusinersen-Behandlung (18 Monate: RR = 1,77; 95 % KI: 0,98 – 3,23; 99 % KI: 0,81 – 3,89, p-Wert = 0,0387; 24 Monate: RR = 2,25; 95 % KI: 0,93 – 5,47; 99 % KI: 0,70 – 7,23, p-Wert = 0,0308; Tabelle 4-81). Der Meilenstein „freies Gehen“ wird im natürlichen Verlauf einer SMA Typ I Erkrankung nicht erreicht [12, 29]. Insgesamt lernten vier mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten (6,1 %) und kein mit Nusinersen behandelter Patient zum Zeitpunkt 24 Monate Laufen (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-75: „Kopfkontrolle“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	15/32 (46,9)	11/65 (16,9)	4,33 [1,68; 11,20] [1,24; 15,10]	2,77 [1,44; 5,32] [1,17; 6,53]	0,30 [0,10; 0,49] [0,04; 0,56]	0,0018
Monat 12	22/32 (68,8)	16/48 (33,3)	4,40 [1,69; 11,48] [1,25; 15,51]	2,06 [1,30; 3,28] [1,12; 3,79]	0,35 [0,15; 0,56] [0,08; 0,63]	0,0020
Monat 18	24/32 (75,0)	14/31 (45,2)	3,64 [1,25; 10,60] [0,90; 14,83]	1,66 [1,07; 2,57] [0,94; 2,95]	0,30 [0,07; 0,53] [-0,00; 0,60]	0,0164
Monat 24	24/32 (75,0)	6/17 (35,3)	5,50 [1,53; 19,71] [1,03; 29,44]	2,12 [1,08; 4,17] [0,88; 5,15]	0,40 [0,12; 0,67] [0,04; 0,75]	0,0072
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-76: „Kopfkontrolle“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	15/20 (75,0)	11/65 (16,9)	14,73 [4,43; 48,99] [3,03; 71,48]	4,43 [2,44; 8,04] [2,03; 9,69]	0,58 [0,37; 0,79] [0,30; 0,86]	<0,0001
Monat 12	17/20 (85,0)	16/48 (33,3)	11,33 [2,89; 44,43] [1,88; 68,26]	2,55 [1,64; 3,96] [1,43; 4,55]	0,52 [0,31; 0,72] [0,25; 0,79]	0,0001
Monat 18	17/20 (85,0)	14/31 (45,2)	6,88 [1,67; 28,37] [1,07; 44,28]	1,88 [1,23; 2,89] [1,07; 3,31]	0,40 [0,16; 0,63] [0,09; 0,71]	0,0048
Monat 24	17/20 (85,0)	6/17 (35,3)	10,39 [2,14; 50,43] [1,30; 82,85]	2,41 [1,23; 4,70] [1,00; 5,81]	0,50 [0,22; 0,77] [0,13; 0,86]	0,0022
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-77: „Kopfkontrolle“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	30/52 (57,7)	11/65 (16,9)	6,69 [2,86; 15,67] [2,19; 20,47]	3,41 [1,90; 6,13] [1,58; 7,37]	0,41 [0,25; 0,57] [0,19; 0,62]	<0,0001
Monat 12	39/52 (75,0)	16/48 (33,3)	6,00 [2,52; 14,30] [1,92; 18,78]	2,25 [1,46; 3,46] [1,28; 3,96]	0,42 [0,24; 0,59] [0,18; 0,65]	<0,0001
Monat 18	41/52 (78,8)	14/31 (45,2)	4,53 [1,71; 11,95] [1,26; 16,22]	1,75 [1,16; 2,64] [1,02; 3,00]	0,34 [0,13; 0,54] [0,06; 0,61]	0,0018
Monat 24	41/52 (78,8)	6/17 (35,3)	6,83 [2,06; 22,62] [1,42; 32,94]	2,23 [1,16; 4,32] [0,94; 5,31]	0,44 [0,18; 0,69] [0,10; 0,77]	0,0009
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-302 + CL-303						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-78: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-101 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	0/12 (0,0)	3/65 (4,6)	0,71 [0,03; 14,71] [0,01; 38,04]	0,73 [0,04; 13,22] [0,02; 32,91]	-0,05 [-0,10; 0,00] [-0,11; 0,02]	0,4507
Monat 12	2/12 (16,7)	7/48 (14,6)	1,17 [0,21; 6,52] [0,12; 11,18]	1,14 [0,27; 4,82] [0,17; 7,57]	0,02 [-0,21; 0,25] [-0,29; 0,33]	0,8577
Monat 18	5/12 (41,7)	9/31 (29,0)	1,75 [0,44; 6,98] [0,28; 10,78]	1,44 [0,60; 3,41] [0,46; 4,48]	0,13 [-0,20; 0,45] [-0,30; 0,55]	0,4332
Monat 24	6/12 (50,0)	4/17 (23,5)	3,25 [0,66; 15,98] [0,40; 26,36]	2,12 [0,76; 5,93] [0,55; 8,19]	0,26 [-0,08; 0,61] [-0,19; 0,72]	0,1467
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-79: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	5/32 (15,6)	3/65 (4,6)	3,83 [0,85; 17,17] [0,53; 27,52]	3,39 [0,86; 13,29] [0,56; 20,42]	0,11 [-0,03; 0,25] [-0,07; 0,29]	0,0652
Monat 12	9/32 (28,1)	7/48 (14,6)	2,29 [0,75; 6,97] [0,53; 9,88]	1,93 [0,80; 4,65] [0,61; 6,14]	0,14 [-0,05; 0,32] [-0,11; 0,38]	0,1405
Monat 18	15/32 (46,9)	9/31 (29,0)	2,16 [0,76; 6,11] [0,55; 8,47]	1,61 [0,83; 3,13] [0,68; 3,86]	0,18 [-0,06; 0,41] [-0,13; 0,49]	0,1481
Monat 24	15/32 (46,9)	4/17 (23,5)	2,87 [0,77; 10,72] [0,51; 16,22]	1,99 [0,78; 5,06] [0,58; 6,79]	0,23 [-0,03; 0,50] [-0,12; 0,58]	0,1141
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-80: „Freies Sitzen“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	1/22 (4,5)	3/65 (4,6)	0,98 [0,10; 9,98] [0,05; 20,67]	0,98 [0,11; 8,99] [0,05; 18,00]	-0,00 [-0,10; 0,10] [-0,13; 0,13]	0,9893
Monat 12	9/22 (40,9)	7/48 (14,6)	4,05 [1,26; 13,04] [0,87; 18,83]	2,81 [1,20; 6,56] [0,92; 8,56]	0,26 [0,03; 0,49] [-0,04; 0,56]	0,0156
Monat 18	14/22 (63,6)	9/31 (29,0)	4,28 [1,34; 13,71] [0,93; 19,76]	2,19 [1,16; 4,13] [0,95; 5,05]	0,35 [0,09; 0,60] [0,01; 0,68]	0,0131
Monat 24	14/22 (63,6)	4/17 (23,5)	5,69 [1,38; 23,48] [0,88; 36,66]	2,70 [1,09; 6,74] [0,81; 8,98]	0,40 [0,12; 0,69] [0,03; 0,78]	0,0139
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-81: „Freies Sitzen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien – ENDEAR						
Monat 6	6/66 (9,1)	3/65 (4,6)	2,07 [0,49; 8,64] [0,32; 13,55]	1,97 [0,51; 7,54] [0,34; 11,50]	0,04 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3131
Monat 12	20/66 (30,3)	7/48 (14,6)	2,55 [0,98; 6,64] [0,72; 8,97]	2,08 [0,96; 4,52] [0,75; 5,76]	0,16 [0,01; 0,31] [-0,04; 0,35]	0,0523
Monat 18	34/66 (51,5)	9/31 (29,0)	2,60 [1,04; 6,47] [0,78; 8,63]	1,77 [0,98; 3,23] [0,81; 3,89]	0,22 [0,02; 0,42] [-0,04; 0,49]	0,0387
Monat 24	35/66 (53,0)	4/17 (23,5)	3,67 [1,08; 12,43] [0,74; 18,25]	2,25 [0,93; 5,47] [0,70; 7,23]	0,30 [0,06; 0,53] [-0,01; 0,60]	0,0308
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-101 + CL-302 + CL-303						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-82: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-101 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	0/12 (0,0)	0/65 (0,0)	5,24 [0,10; 276,62] [0,03; 961,95]	5,08 [0,11; 244,51] [0,03; 826,11]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 12	0/12 (0,0)	0/48 (0,0)	3,88 [0,07; 205,36] [0,02; 714,72]	3,77 [0,08; 181,06] [0,02; 611,23]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 18	2/12 (16,7)	0/31 (0,0)	15,00 [0,67; 338,22] [0,25; 900,29]	12,31 [0,63; 239,22] [0,25; 607,72]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0214
Monat 24	2/12 (16,7)	0/17 (0,0)	8,33 [0,36; 190,86] [0,14; 510,53]	6,92 [0,36; 132,45] [0,14; 334,83]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0865
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-83: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-302 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	0/32 (0,0)	0/65 (0,0)	2,02 [0,04; 103,88] [0,01; 358,54]	2,00 [0,04; 98,57] [0,01; 335,44]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 12	0/32 (0,0)	0/48 (0,0)	1,49 [0,03; 77,12] [0,01; 266,39]	1,48 [0,03; 72,99] [0,01; 248,19]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 18	1/32 (3,1)	0/31 (0,0)	3,00 [0,12; 76,49] [0,04; 211,60]	2,91 [0,12; 68,81] [0,05; 185,92]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,3250
Monat 24	1/32 (3,1)	0/17 (0,0)	1,67 [0,06; 43,14] [0,02; 119,90]	1,64 [0,07; 38,14] [0,03; 102,57]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4661
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-84: „Freies Gehen“ – Vergleich von CL-303 mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	0/22 (0,0)	0/65 (0,0)	2,91 [0,06; 151,05] [0,02; 522,44]	2,87 [0,06; 140,51] [0,02; 477,19]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 12	0/22 (0,0)	0/48 (0,0)	2,16 [0,04; 112,14] [0,01; 388,17]	2,13 [0,04; 104,05] [0,01; 353,07]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 18	1/22 (4,5)	0/31 (0,0)	4,40 [0,17; 113,04] [0,06; 313,60]	4,17 [0,18; 97,93] [0,07; 263,96]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,2352
Monat 24	1/22 (4,5)	0/17 (0,0)	2,44 [0,09; 63,75] [0,03; 177,69]	2,35 [0,10; 54,28] [0,04; 145,61]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3794
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-85: „Freies Gehen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - ENDEAR						
Monat 6	0/66 (0,0)	0/65 (0,0)	0,98 [0,02; 50,38] [0,01; 173,47]	0,99 [0,02; 48,92] [0,01; 166,87]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 12	0/66 (0,0)	0/48 (0,0)	0,73 [0,01; 37,40] [0,00; 128,89]	0,73 [0,01; 36,22] [0,00; 123,47]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 18	4/66 (6,1)	0/31 (0,0)	4,54 [0,24; 86,92] [0,09; 219,84]	4,30 [0,24; 77,44] [0,10; 192,09]	0,06 [0,00; 0,12] [-0,02; 0,14]	0,1637
Monat 24	4/66 (6,1)	0/17 (0,0)	2,52 [0,13; 49,09] [0,05; 124,81]	2,42 [0,14; 42,86] [0,06; 105,78]	0,06 [0,00; 0,12] [-0,02; 0,14]	0,3011
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-101 + CL-302 + CL-303						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Sensitivitätsanalyse (Freies Sitzen, freies Gehen)

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Vergleichs der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303 und CL-302 mit den Ergebnissen der Studie ENDEAR/SHINE für die motorischen Meilensteine „freies Sitzen“ und „freies Gehen“ dargestellt. Die Ergebnisse der Vergleiche, der Einzelstudien sind für die Studie CL-302 in Tabelle 4-79 und Tabelle 4-83 sowie für die Studie CL-303 in Tabelle 4-80 und Tabelle 4-84 dargestellt. Auch für die Sensitivitätsanalyse bestätigt sich der signifikante Vorteil der Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu den Nusinersen behandelten Patienten für das Erreichen des motorischen Meilensteins „freies Sitzen“ (24 Monate: RR = 2,28; 95 % KI: 0,94 – 5,57; 99 % KI: 0,71 – 7,37, p-Wert = 0,0308; Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: „Freies Sitzen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	6/54 (11,1)	3/65 (4,6)	2,58 [0,61; 10,86] [0,39; 17,06]	2,41 [0,63; 9,18] [0,41; 13,97]	0,06 [-0,03; 0,16] [-0,06; 0,19]	0,1840

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Monat 12	18/54 (33,3)	7/48 (14,6)	2,93 [1,10; 7,81] [0,81; 10,63]	2,29 [1,05; 4,99] [0,82; 6,39]	0,19 [0,03; 0,35] [-0,02; 0,40]	0,0288
Monat 18	29/54 (53,7)	9/31 (29,0)	2,84 [1,11; 7,27] [0,82; 9,78]	1,85 [1,01; 3,38] [0,84; 4,09]	0,25 [0,04; 0,45] [-0,03; 0,52]	0,0286
Monat 24	29/54 (53,7)	4/17 (23,5)	3,77 [1,09; 13,05] [0,74; 19,28]	2,28 [0,94; 5,57] [0,71; 7,37]	0,30 [0,06; 0,54] [-0,02; 0,62]	0,0308
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-302 + CL-303						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-87: „Freies Gehen“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303 und CL-302) mit ENDEAR/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien – ENDEAR/SHINE						
Monat 6	0/54 (0,0)	0/65 (0,0)	1,20 [0,02; 61,57] [0,01; 212,11]	1,20 [0,02; 59,49] [0,01; 202,85]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 12	0/54 (0,0)	0/48 (0,0)	0,89 [0,02; 45,71] [0,01; 157,60]	0,89 [0,02; 44,06] [0,01; 150,09]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Monat 18	2/54 (3,7)	0/31 (0,0)	3,00 [0,14; 64,52] [0,05; 169,20]	2,91 [0,14; 58,72] [0,06; 150,96]	0,04 [-0,01; 0,09] [-0,03; 0,10]	0,2811
Monat 24	2/54 (3,7)	0/17 (0,0)	1,67 [0,08; 36,42] [0,03; 95,98]	1,64 [0,08; 32,52] [0,03; 83,19]	0,04 [-0,01; 0,09] [-0,03; 0,10]	0,4242
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-302 + CL-303						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Erreichen von motorischen Meilensteinen

Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu den Nusinersen behandelten Patienten. Dies zeigt sich zum einen in dem Vergleich des Erreichens der Kopfkontrolle, als auch in dem Erreichen des freien Sitzens. Symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 erlernen im natürlichen Verlauf

niemals Sitzen. Dementsprechend haben auch nur wenige Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden den motorischen Meilenstein freies Gehen erreicht und keine der Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus den Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist für beide Studien gegeben. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.3.4.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Erreichen motorischer Meilensteine“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-304	Das Erreichen von motorischen Meilensteinen ist ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit eines krankheitsmodifizierenden Wirkstoffes zur Behandlung der SMA. Definitionen der motorischen Meilensteine, die in den Studien verwendet wurden: • Kopfkontrolle nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #4: Das Kind hält den Kopf ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden aufrecht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #20: Das Kind rollt sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite (= Rollen) • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #26: Das Kind sitzt alleine ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden (= Freies/unabhängiges Sitzen) Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-304 (Kohorte 1). • Unabhängiges/Freies Sitzen nach Definition der WHO-MGRS: Das Kind sitzt aufrecht mit erhobenem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt weder Arme noch Hände, um sich zu stabilisieren oder die Position zu stützen. (= Freies/unabhängiges Sitzen) • Krabbeln nach Bayley Scale (Grobmotorik) Item #34: Das Kind bewegt sich für mindestens 5 Fuß weit vorwärts durch Krabbeln auf Händen und Knien • Krabbeln nach WHO-MGRS: Das Kind bewegt sich vorwärts auf Händen und Knien (mindestens drei kontinuierliche Bewegungsabläufe)

Studie	Operationalisierung
	• Bayley Scale (Grobmotorik) Item #33: Das Kind trägt das eigene Gewicht für mindestens 2 Sekunden • Stehen mit Unterstützung Bayley Scale (Grobmotorik) Item #35: Das Kind zieht sich in eine stehende Position unter Verwendung eines Stuhls oder eines anderen geeigneten Gegenstands zur Unterstützung • Stehen mit Unterstützung (WHO): Das Kind steht in aufrechter Haltung auf beiden Füßen und hält sich dabei an einem stabilen Gegenstand fest ohne sich darauf zu lehnen. Der Körper berührt den stabilen Gegenstand nicht und das Körpergewicht liegt überwiegend auf den Beinen. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #40 (Freies Stehen): Das Kind steht alleine für mindestens 3 Sekunden, nachdem seine Hand losgelassen wurde. Primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CL-304 (Kohorte 2). • Freies Stehen nach WHO-MGRS: Das Kind stehe in aufrechter Position auf beiden Füßen ohne Kontakt zu einem Gegenstand oder einer Person (mind. 10s). • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #37 (Gehen mit Unterstützung): Das Kind läuft, indem es koordinierte alternierende Schrittbewegungen macht. • Bayley Scale (Grobmotorik) Item #42 (Freies Gehen) und freies Gehen nach WHO-MGRS

LT-001

Kontinuierliches Follow-Up der Patienten der Studie CL-101 in der Studie LT-001 (10 Patienten in Kohorte 2) über die 2 Jahre der ursprünglichen Studiendauer hinaus zeigte, dass zusätzlich zu den bereits innerhalb der Studie CL-101 beobachteten Meilensteinen einige Kinder weitere motorische Meilensteine erreicht haben. Ein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde nicht berichtet. Zwei Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt). Die Daten in Tabelle 4-89 geben den Stand bis zum 11. Juni 2020 an.

Bis zum 11. Juni 2020 wurde in Kohorte 2 kein Verlust von motorischen Meilensteinen berichtet.

Tabelle 4-89: Erreichte Meilensteine der Patienten aus Kohorte 2 in LT-001(aktuell zum 11. Juni 2020)

Patient-Nr. ^a	Höchster erreichter Meilenstein in CL-101	Zusätzliche Meilensteine in LT-001 bis 11. Juni 2020
04	Freies Sitzen $\geq$ 5 Sekunden	Freies Sitzen (Arztbewertung) ^b
05	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	
06	Freies Gehen	
07	Freies Sitzen $\geq$ 15 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (Arztbewertung) ^b
08	Kein Meilenstein erreicht	
09	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	
10	Freies Gehen	

Patient-Nr. ^a	Höchster erreichter Meilenstein in CL-101	Zusätzliche Meilensteine in LT-001 bis 11. Juni 2020
11	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (über Video bestätigt)
12	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	
13	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	
14	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	Stehen mit Unterstützung (über Video bestätigt)
15	Freies Sitzen $\geq$ 30 Sekunden	
^a Die ersten drei Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, sind die Patienten 01 – 03, die mit einer niedrigeren Dosis von Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden sind (Kohorte 1). ^b Motorische Meilensteine, für die kein Videonachweis vorliegt, sind in den zusammenfassenden Ergebnisdarstellungen nicht berücksichtigt.		

CL-304**Kohorte 1, 2 SMN2-Kopien**

Tabelle 4-90: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 1 (CL-304) bis zum 11. Juni 2020

Erreichter Meilenstein	n/N	%
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung ^b	10/10 ^a	100
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen ^c	10/14	71,4
Freies Sitzen für $\geq$ 10 Sekunden ^d	11/14	78,6
Freies Sitzen für $\geq$ 30 Sekunden ^e	11/14	78,6
Krabbeln (Bayley)	6/14	42,9
Krabbeln (WHO)	7/14	50,0
Stehen mit Unterstützung (Bayley)	9/14	64,3
Stehen mit Unterstützung (WHO)	7/14	50,0
Freies Stehen (Bayley)	5/14	35,7
Freies Stehen (WHO)	4/14	28,6
Gehen mit Unterstützung (Bayley)	7/14	50,0
Gehen mit Unterstützung (WHO)	6/14	42,9
Freies Gehen (Bayley)	4/14	28,6
Freies Gehen (WHO)	5/14	35,7
^a Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht, d. h. alle Patienten haben den Meilenstein erreicht. ^b Entsprechend #4 des Bayley Scale ^c Entsprechend #20 des Bayley Scale ^d Definition nach WHO MGRS ^e Entsprechend #26 des Bayley Scale		

Zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite vor dem 11. Juni 2020 hatten 11 von 14 Patienten in Kohorte 1 den Endpunkt Freies Sitzen entsprechend der Definition nach Bayley (#26) erreicht.

Zehn der 11 Patienten, die den Meilenstein „Freies Sitzen“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in dem Zeitraum der normalen Entwicklung nach WHO erreicht. Fünf Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Stehen“ erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 16,9$ Monate beim Erreichen des Meilensteins, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Vier Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 17,6$ Monate beim Erreichen des Meilensteins (1 Patient war 18,8 Monate), was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Von den 10 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Meilenstein freies Gehen nicht erreicht hatten, waren 7 Patienten jünger als 17,6 Monate (Altersspanne 8,8 – 12,9 Monate), das 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins.

Kohorte 2, 3 SMN2-Kopien

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Kohorte 2 in der Studie CL-304 ist Stehen ohne Unterstützung in einem Alter von 24 Monaten.

Zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem 11. Juni 2020 waren die Patienten in Kohorte 2 im Median 15,2 Monate alt (3,3 – 21,1) und wurden im Mittel 14,5 Monate in der Studie beobachtet. Es hatten 8 Patienten der Kohorte 2 den Endpunkt „Stehen ohne Unterstützung“ (primärer Endpunkt der Studie) erreicht. Alle 8 Patienten, die den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 16,9$ Monate (9,5 – 15,4 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die übrigen 7 Kinder in Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 16,9 Monate (3,3 – 16,4 Monate). Für 6 der Patienten wurde der motorische Meilenstein „Freies Gehen“ (Bayley Scale; 7 Patienten nach WHO) per Video bestätigt. Alle 6 Patienten, die den Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 17,6$ Monate (12,1 – 15,1 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die 9 Patienten, die den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale nicht erreichten waren zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem Datenschnitt $< 17,6$ Monate alt (3,3 – 16,4).

Tabelle 4-91: Erreichte Meilensteine der Patienten in Kohorte 2 (CL-304) bis zum 11. Juni 2020

Erreichter Meilenstein	n/N	%
Hält den Kopf für mindestens 3 Sekunden ohne Unterstützung ^b	10/10 ^a	100,0
Kann sich von der Rückenlage sowohl auf die rechte als auch auf die linke Seite drehen ^c	13/15	86,7
Freies Sitzen für ≥ 10 Sekunden ^d	13/15	86,7
Freies Sitzen für ≥ 30 Sekunden ^e	13/15	86,7
Krabbeln (Bayley)	11/15	73,3
Krabbeln (WHO)	10/15	66,7

Erreichter Meilenstein	n/N	%
Stehen mit Unterstützung (Bayley)	13/15	86,7
Stehen mit Unterstützung (WHO)	12/15	80,0
Freies Stehen (Bayley)	8/15	53,3
Freies Stehen (WHO)	8/15	53,3
Gehen mit Unterstützung (Bayley)	8/15	53,3
Gehen mit Unterstützung (WHO)	8/15	53,3
Freies Gehen (Bailey)	6/15	40,0
Freies Gehen (WHO)	7/15	46,7
^a Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht, d. h. alle Patienten haben den Meilenstein erreicht. ^b Entsprechend #4 des Bayley Scale ^c Entsprechend #20 des Bayley Scale ^d Definition nach WHO MGRS ^e Entsprechend #26 des Bayley Scale		

4.3.2.3.3.5 CHOP INTEND – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.5.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)**

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303+CL-302+CL-101	Der CHOP INTEND ist Instrument zur physiotherapeutischen Evaluation, das spezifisch für die Anwendung bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert wurde (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Die Skala umfasst Werte von 0 bis 64, höhere Werte bedeuten dabei eine bessere motorische Funktion. Die Bewertung umfasst Kopfkontrolle, Reaktionen des Aufrichtens, Rumpfbewegungen während unterstützenden Sitzens, Rücken- sowie Bauchlage. Gegen die Schwerkraft gerichtete Bewegungen in unterstütztem Rollen, aufgerichteter Bauchlage und unterstütztem Stand werden ebenfalls untersucht. Berichtet werden sowohl die Veränderungen des CHOP-INTEND-Wertes als auch die Anzahl an Patienten, die eine Verbesserung um 4 Punkte (CHOP-INTEND-Responder) erreicht haben.
CL-303, CL-302	Der CHOP-INTEND wurde zum Screening erhoben, am Tag vor Gentransfer und an jeder geplanten Visite ab Tag 7 bis zum Ende der Studie, wenn der Patient ein Alter von 18 Monaten erreicht hat (oder frühzeitige Beendigung der Studien). Zum Zeitpunkt der CHOP-INTEND-Bewertung fand auch eine Videoaufzeichnung statt. Sollte ein Patient an drei aufeinanderfolgenden Visiten einen CHOP INTEND-Wert von 58 Punkten überschreiten, findet keine weitere Erhebung des CHOP INTEND mehr statt.
CL-101	Der CHOP INTEND wurde zur Baseline erhoben und im weiteren Verlauf der Studie einen Tag vor der Infusion, monatlich im ersten Jahr des Follow-ups und einmal im Quartal im Jahr 2. Ausnahme: Sollte ein Patient an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen einen CHOP INTEND-Wert von ≥ 62 Punkten erreichen erfolgt eine Bewertung, ob eine weitere Erfassung notwendig ist. Für Patienten mit einem CHOP INTEND-Wert von ≥ 62 Punkten stellt der Bayley-Scale die validere Erfassung der physiologischen Entwicklung dar.
ENDEAR/SHINE und CS3A/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. 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. Es liegen Ergebnisse der ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Population im Verlauf der Studie, sowie Ergebnisse zu CHOP-INTEND-Respondern (Verbesserung ≥ 4 Punkte) vor.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme der ENDEAR/SHINE-Population herangezogen werden.

Ein hohes Potenzial für eine Verzerrung ist nicht gleichzusetzen mit einem verzerrten oder unklaren Ergebnis für den Endpunkt. Der CHOP INTEND ist ein objektives und validiertes Maß zur Bewertung der physiologischen Entwicklung von Kindern mit SMA Typ 1. Es liegen belastbare Daten von mit Nusinersen behandelten Patienten vor, die eine Einschätzung der erzielten Ergebnisse erlauben.

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

CL-303, CL-302 und CL-101

Einzelergebnisse CL-303 zum Studienende (Dezember 2019)

Zum Baseline-Zeitpunkt betrug der mittlere CHOP-INTEND-Wert 32,0 Punkte, die mittlere Verbesserung betrug 6,9 ($\pm$ 5,35), 11,7 ($\pm$ 6,40), 14,6 ($\pm$ 7,04), 16,4 ($\pm$ 8,04) und 23,5 ($\pm$ 8,49) Punkte nach einem, 3, 6, 12 und 14 Monaten.

Tabelle 4-93: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303

Studie CL-303, N = 22	n^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	22	32,0 (9,69)	33,5	18; 52
Woche 1	22	33,2 (9,89)	33,0	16; 50
Woche 2	22	35,2 (9,36)	34,0	20; 52
Woche 3	22	37,1 (9,38)	35,5	21; 52
Monat 1	22	38,9 (8,26)	37,5	27; 53
Monat 2	22	41,2 (9,03)	39,0	24; 56
Monat 3	22	43,7 (8,35)	41,5	26; 59
Monat 4	21	44,1 (8,45)	43,0	29; 62
Monat 5	21	46,7 (7,55)	45,0	36; 64
Monat 6	20	46,3 (8,39)	47,5	29; 58
Monat 7	18	48,8 (6,30)	48,0	39; 59

Studie CL-303, N = 22	n^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 8	15	49,1 (6,09)	50,0	40; 58
Monat 9	18	48,9 (6,96)	48,5	41; 59
Monat 10	16	49,3 (6,27)	51,5	40; 58
Monat 11	16	50,3 (6,49)	50,5	39; 62
Monat 12	16	48,3 (5,36)	49,0	39; 56
Monat 13	14	49,8 (5,62)	49,5	40; 59
Monat 14	11	53,5 (5,66)	55,0	42; 60
Monat 15	6	51,2 (6,82)	49,5	44; 60
Monat 16	4	55,0 (3,83)	56,0	50; 58
Monat 17	1	58,0	58,0	58; 58
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-94: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-303

Studie CL-303, N = 22	n^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche 1	22	1,2 (4,34)	2,0	-10; 7
Woche 2	22	3,2 (6,28)	4,5	-13; 15
Woche 3	22	5,1 (5,89)	6,0	-7; 14
Monat 1	22	6,9 (5,35)	7,0	-4; 16
Monat 2	22	9,2 (5,88)	10,5	0; 18
Monat 3	22	11,7 (6,40)	12,5	-3; 23
Monat 4	21	12,9 (6,18)	12,0	2; 25
Monat 5	21	14,3 (6,61)	15,0	-1; 27
Monat 6	20	14,6 (7,04)	15,0	3; 29
Monat 7	18	16,4 (6,71)	18,0	5; 28
Monat 8	15	16,9 (7,56)	16,0	3; 29
Monat 9	18	16,6 (7,31)	17,5	1; 29
Monat 10	16	16,9 (8,77)	15,5	0; 32
Monat 11	16	17,8 (7,00)	18,5	6; 30
Monat 12	16	16,4 (8,04)	18,0	3; 29
Monat 13	14	18,8 (9,04)	18,0	4; 35
Monat 14	11	23,5 (8,49)	22,0	11; 37
Monat 15	6	21,8 (11,03)	22,0	4; 37
Monat 16	4	24,8 (5,74)	23,0	20; 33
Monat 17	1	37,0	37,0	37; 37

^aAnzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.

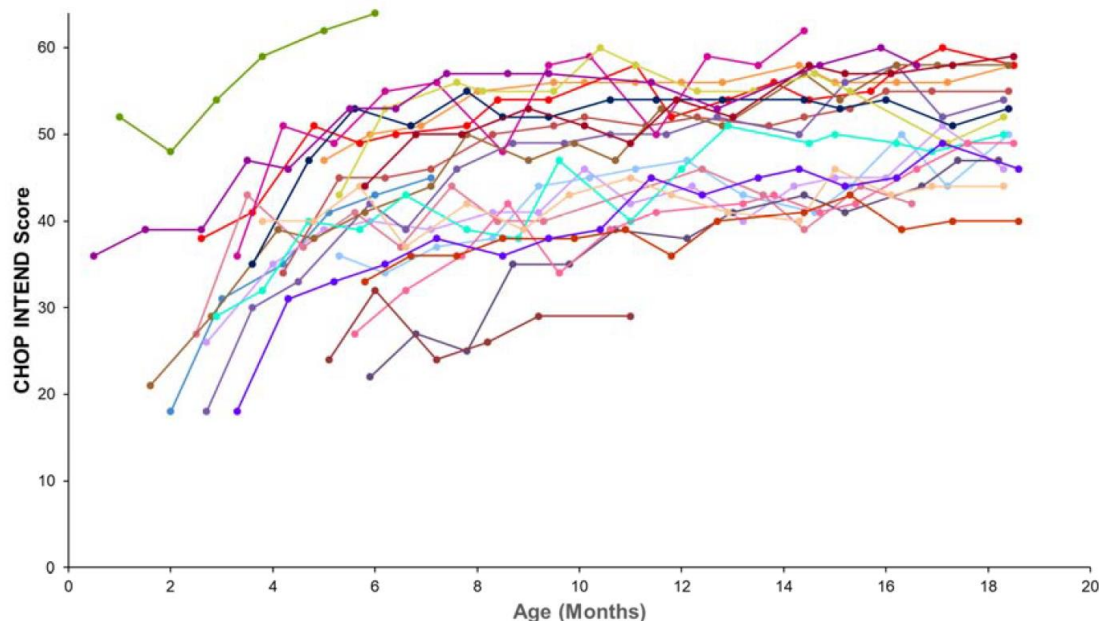


Abbildung 4-33: Entwicklung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Patientenalter (CL-303, Datenschnitt 12. Dezember 2019)

Tabelle 4-95: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-303

Studie CL-303; N = 22	n ^a	Beobachteter Wert Mittelwert (SD) Min; Max	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Min; Max
Baseline	22	32,0 (9,69) 18; 52	-
< 1 Monat	1	26,0 26; 26	-10,0 -10; -10
1 Monat	2	39,5 (14,85) 29; 50	-4,5 (3,54) -7; -2
2 Monate	6	33,2 (12,66) 16; 48	1,2 (4,71) -5; 7
3 Monate	11	36,4 (11,10) 20; 59	6,1 (3,51) 2; 13
4 Monat	13	38,7 (7,59) 21; 51	9,8 (5,73) -2; 18
5 Monate	19	42,6 (9,05) 24; 62	10,7 (7,87) -4; 23
6 Monate	19	41,8 (8,53) 28; 55	9,9 (8,03) -3; 25

Studie CL-303; N = 22	n^a	Beobachteter Wert Mittelwert (SD) Min; Max	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Min; Max
7 Monat	20	43,3 (9,43) 24; 57	13,1 (8,48) 0; 27
8 Monate	18	44,1 (8,69) 26; 57	12,4 (7,20) -1; 28
9 Monate	20	46,1 (8,54) 29; 58	14,4 (7,19) 3; 28
10 Monat	15	47,0 (8,77) 29; 60	15,9 (7,51) 5; 29
11 Monate	17	48,8 (6,66) 36; 58	15,8 (8,28) 3; 32
12 Monate	17	49,2 (6,21) 38; 59	17,5 (7,98) 1; 31
13 Monate	11	47,8 (6,68) 40; 58	15,9 (5,80) 7; 27
14 Monate	19	49,7 (7,58) 39; 62	17,6 (8,78) 0; 36
15 Monate	17	50,1 (6,28) 41; 60	18,7 (7,75) 8; 35
16 Monate	16	50,7 (6,69) 39; 58	19,1 (9,49) 3; 37
17 Monate	12	50,5 (5,65) 40; 60	18,0 (9,21) 6; 31
18 Monate	16	51,2 (5,67) 40; 59	19,3 (9,13) 4; 37
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen,			

21 (95,5 %) Patienten erreichten im Verlauf der Studie einen CHOP-INTEND-Wert von über 40 Punkten (Tabelle 4-96), d. h. einen Wert, der im natürlichen Verlauf der Erkrankung nur sehr selten erreicht wird.

Tabelle 4-96: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-303

Schwellenwert	n/N^a	%
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 40 Punkte	21/22	95,5
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 50 Punkte	14/22	63,6
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 60 Punkte ^b	5/22	22,7
^a Patienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer. ^b Im Studienprotokoll ist als Endpunkt das Erreichen eines Wertes von $\geq$ 58 Punkten vorgesehen, derzeit liegt ausschließlich die Auswertung für einen Schwellenwert von 60 Punkten vor.		

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie	N	Responder
CL-303	22	22 (100 %)

In der Studie ENDEAR, die der Zulassung von Nusinersen zugrunde liegt, wurde der CHOP INTEND anhand einer Responder-Analyse ausgewertet. Als Responder wurde jeder Patient gewertet, der eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte erfahren hat. Bei den Patienten der Studie CL-303 war dies bei allen 22 Patienten der Fall.

Einzelergebnisse CL-302 zum Studienende (November 2020)

Zum Baseline-Zeitpunkt betrug der CHOP-INTEND-Wert 27,6 Punkte, die mittlere Verbesserung betrug 5,9 ($\pm$ 5,48), 10,1 ($\pm$ 6,32), 13,3 ($\pm$ 6,54), 20,2 ($\pm$ 7,09) und 20,1 ($\pm$ 6,12) Punkte nach einem, 3, 6, 12 und 14 Monaten.

Tabelle 4-98: CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-302

Studie CL-302, N = 32	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	32	27,6 (8,19)	27,5	14; 55
Woche 1	32	29,7 (7,36)	29	18; 56
Woche 2	30	30,3 (6,78)	29,5	19; 50
Woche 3	31	32,3 (7,19)	32	21; 57
Monat 1	31	33,5 (8,41)	34	20; 64
Monat 2	29	35,0 (9,57)	35	15; 63
Monat 3	29	37,6 (8,68)	38	19; 60
Monat 4	26	37,8 (7,30)	38,5	20; 54
Monat 5	30	38,6 (7,29)	40	21; 51
Monat 6	27	40,2 (7,30)	41	21; 51
Monat 7	26	39,8 (10,70)	42	3; 56
Monat 8	25	41,0 (8,75)	42	22; 55
Monat 9	23	41,4 (7,63)	42	26; 54
Monat 10	22	43,0 (8,23)	45	19; 51
Monat 11	20	44,9 (6,46)	45,5	27; 54
Monat 12	13	46,1 (6,30)	49	32; 52
Monat 13	17	45,3 (6,64)	48	24; 51
Monat 14	11	46,3 (7,31)	49	30; 52
Monat 15	9	44,8 (7,07)	48	35; 53
Monat 16	4	48,8 (1,89)	49,5	46; 50
Monat 17	3	51,7 (6,03)	51	46; 58

Studie CL-302, N = 32	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 18	2	41,5 (13,44)	41,5	32; 51
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-99: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-302

Studie CL-302, N = 32	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche 1	32	2,1 (4,17)	3	-8; 12
Woche 2	30	2,3 (4,82)	2,5	-10; 11
Woche 3	31	4,7 (5,49)	5	-12; 14
Monat 1	31	5,9 (5,48)	5	-8; 16
Monat 2	29	7,9 (6,38)	9	-10; 22
Monat 3	29	10,1 (6,32)	11	-6; 24
Monat 4	26	11,2 (7,76)	13	-9; 25
Monat 5	30	11,9 (7,27)	13	-8; 28
Monat 6	27	13,3 (6,54)	13	-4; 28
Monat 7	26	12,8 (9,99)	15	-28; 26
Monat 8	25	14,0 (6,75)	16	-1; 25
Monat 9	23	14,9 (6,18)	16	2; 26
Monat 10	22	17,0 (8,41)	18	-6; 29
Monat 11	20	19,1 (6,43)	20	6; 29
Monat 12	13	20,2 (7,09)	20	9; 33
Monat 13	17	17,6 (7,15)	20	-1; 29
Monat 14	11	20,1 (6,12)	20	13; 34
Monat 15	9	19,3 (7,78)	20	4; 33
Monat 16	4	26,8 (3,77)	27	22; 31
Monat 17	3	26,3 (7,37)	29	18; 32
Monat 18	2	18,0 (4,24)	18	15; 21
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-100: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte nach Alter – CL-302

Studie CL-302; N = 32	n ^a	Beobachteter Wert Mittelwert (SD) Min; Max	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Min; Max
Baseline	32	27,6 (8,19) 14; 55	-
2 Monate	7	27,1 (7,24) 19; 40	1,1 (4,60) -8; 6

Studie CL-302; N = 32	n^a	Beobachteter Wert Mittelwert (SD) Min; Max	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD) Min; Max
3 Monate	14	29,8 (6,97) 23; 50	3,0 (6,32) -12; 10
4 Monat	22	32,8 (8,72) 18; 56	5,1 (5,44) -4; 13
5 Monate	26	34,0 (7,30) 20; 50	7,0 (7,43) -5; 22
6 Monate	28	36,8 (8,82) 24; 63	9,1 (6,11) -1; 25
7 Monat	25	37,6 (9,74) 15; 60	10,4 (7,54) -10; 28
8 Monate	29	38,4 (7,94) 19; 53	11,7 (7,91) -9; 28
9 Monate	26	39,5 (8,41) 20; 56	12,5 (8,14) -8; 26
10 Monat	25	39,0 (10,61) 3; 53	11,7 (10,51) -28; 24
11 Monate	23	39,3 (8,34) 21; 54	13,0 (6,89) -4; 26
12 Monate	18	41,2 (8,00) 22; 53	14,5 (6,65) -3; 26
13 Monate	24	41,7 (7,85) 24; 54	15,5 (7,27) -2; 27
14 Monate	22	45,1 (6,19) 27; 53	18,6 (7,35) 2; 33
15 Monate	20	42,9 (8,69) 19; 50	16,2 (8,04) -6; 27
16 Monate	15	46,9 (6,52) 30; 52	19,3 (7,06) 8; 34
17 Monate	16	45,3 (4,81) 35; 51	19,8 (5,65) 10; 33
18 Monate	22	45,9 (7,64) 24; 58	19,0 (7,93) -1; 31
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen,			

Tabelle 4-101: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-302

Schwellenwert	n/N ^a	%
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 40 Punkte	25/32	78,1
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 50 Punkte	15/32	46,9
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 60 Punkte ^b	2/32	6,3
^a Patienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer. ^b Im Studienprotokoll ist als Endpunkt das Erreichen eines Wertes von $\geq$ 58 Punkten vorgesehen, derzeit liegt ausschließlich die Auswertung für einen Schwellenwert von 60 Punkten vor.		

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie	N	Responder
CL-302	32	29 (90,6 %)

In der Studie CL-302 erreichten 78,1 % einen Wert von über 40 Punkten und 46,9 % einen Wert von über 50 Punkten. Die bekannte Responseschwelle von mindesten 4 Punkten erreichten 29 (90,6 %) der Patienten.

Einzelergebnisse CL-101 zum Studienende (Dezember 2017)

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Werte über die Zeit – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	12	28,2 (12,3)	29	12; 50
Monat 1	12	37,9 (12,7)	38,5	15; 60
Monat 2	11	42,7 (12,7)	43	18; 61
Monat 3	12	43,6 (13,5)	44,5	16; 64
Monat 4	11	45,6 (13,6)	46	16; 64
Monat 5	11	47,8 (12,9)	48	16; 64
Monat 6	11	49,7 (13,3)	51,5	11; 64
Monat 7	9	49,2 (13,8)	51,5	11; 64
Monat 8	10	49,8 (12,7)	51,5	16; 64
Monat 9	10	51,1 (12,5)	52,5	16; 64
Monat 10	10	51,5 (12,6)	52,5	16; 64
Monat 11	11	50,8 (12,4)	53	16; 64
Monat 12	9	50,8 (12,5)	51,5	16; 64
Monat 13	7	50,9 (12,4)	52	16; 64
Monat 14	3	51,1 (12,4)	53,5	16; 64

Studie CL-101, Kohorte 2	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 15	7	52,7 (12,8)	56	16; 64
Monat 16	5	52,3 (12,7)	55,5	16; 64
Monat 17	5	52,3 (12,8)	56	16; 64
Monat 18	6	52,8 (12,9)	55,5	16; 64
Monat 19	2	52,8 (12,9)	55,5	16; 64
Monat 20	2	52,8 (12,9)	55,5	16; 64
Monat 24	6	52,8 (12,9)	56	16; 64

^aAnzahl an Patienten, für die tatsächlich Daten vorliegen.

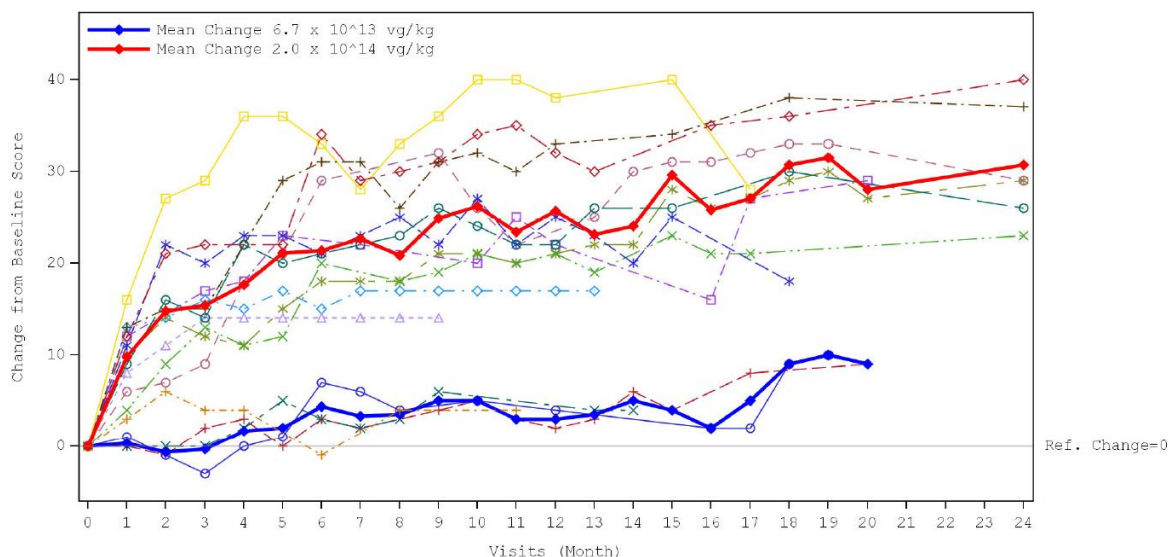


Abbildung 4-34: Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert über die Zeit (Patienten aus beiden Kohorten plus mittlere Änderung in Kohorte 1 (blau), sowie Kohorte 2 (rot))

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu CHOP INTEND; Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (MMRM) – weitere Untersuchungen (Studienende, 24 Monate nach Gentransfer)

Studie CL-101, Kohorte 2; N = 12	Zeitpunkt	n	Mittelwert (SD)	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (% Veränderung)	LS-Mean (SE)
Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert MMRM-Analyse	Baseline	12	28,2 (12,29)	-	-
	Monat 1	12	37,9 (12,72)	9,8 (41,99)	9,77 (1,775)
	Monat 2	11	42,8 (13,36)	14,7 (66,16)	14,92 (1,849)
	Monat 3	12	43,6 (13,47)	15,4 (66,67)	15,55 (1,775)

Studie CL-101, Kohorte 2; N = 12	Zeitpunkt	n	Mittelwert (SD)	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (% Veränderung)	LS-Mean (SE)
Modell: Veränderung des Wertes = Kohorte + Visite + Baseline + Kohorte*Visite + Baseline*Visite	Monat 4	11	46,8 (13,55)	17,6 (74,44)	18,08 (1,887)
	Monat 5	11	50,7 (8,59)	21,1 (90,87)	22,42 (1,913)
	Monat 6	11	49,5 (13,95)	21,4 (95,45)	21,79 (1,849)
	Monat 7	9	52,3 (7,98)	22,7 (100,63)	23,93 (2,100)
	Monat 8	10	49,2 (13,94)	20,8 (93,41)	21,21 (1,948)
	Monat 9	10	54,6 (6,29)	24,9 (109,88)	26,95 (2,011)
	Monat 10	10	53,8 (5,57)	26,2 (118,15)	27,09 (1,938)
	Monat 11	11	49,5 (12,21)	23,4 (107,65)	23,46 (1,822)
	Monat 12	9	53,6 (5,53)	25,7 (116,80)	26,62 (2,049)
	Monat 13	7	53,7 (6,40)	23,1 (90,65)	24,85 (2,547)
	Monat 14	3	53,7 (2,31)	24,0 (84,33)	26,25 (4,203)
	Monat 15	7	56,1 (2,67)	29,6 (128,04)	30,17 (2,297)
	Monat 16	5	52,0 (4,80)	25,8 (116,12)	26,15 (2,706)
	Monat 17	5	53,6 (5,41)	27,0 (110,19)	27,26 (2,713)
	Monat 18	6	55,7 (3,72)	30,7 (144,02)	30,07 (2,479)
	Monat 19	2	58,5 (0,71)	31,5 (117,72)	32,42 (5,016)
	Monat 20	2	57,0 (1,41)	28,0 (96,55)	-
	Monat 24	6	55,5 (1,76)	30,7 (145,61)	-
LS-Mean = Least-Squares Mean (adjustierter Mittelwert aus dem statistischen Modell); MMRM = mixed model repeated measures; SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler)					

Die CHOP-INTEND-Werte der Patienten in Kohorte 2 stiegen nach Gentransfer schnell an und blieben über die Zeit stabil. In den Monaten 1 und 3 waren für die Patienten mittlere Zunahmen von 9,8 und 15,4 Punkten zu beobachten. In Monat 12 betrug die mittlere Zunahme im Vergleich zum Baseline-Wert 25,7 Punkte. Dies stellt eine statistisch signifikante Zunahme des Wertes dar ($p < 0,001$).

Bis zum Studienende (24 Monate nach Gentransfer) hatten die Patienten in Kohorte 2 eine mittlere Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes von 30,7 Punkten ($n = 6$).

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu einer CHOP-INTEND-Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Responder), CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie	Alter: ≥ 13,6 Monate	Alter: 24 Monate nach Dosis
CL-101, Kohorte 2	12 (100 %)	12 (100 %)

Alle Patienten der Kohorte 2 erreichten eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert.

Der CHOP INTEND ist ein etabliertes Messinstrument für die physiotherapeutische Evaluation von Kindern mit SMA Typ 1. Vom natürlichen Verlauf der Erkrankung ist bekannt, dass Werte über 40 in der Regel nicht erreicht werden [12, 28, 29, 44]. Im Gegensatz dazu haben in der Studie CL-101 11 von 12 Patienten (91,7 %) einen solchen Wert erreicht (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 40 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	Alter: ≥ 13,6 Monate	24 Monate nach Dosis
CL-101, Kohorte 2	11 (91,7 %)	11 (91,7 %)

Zehn von 12 Patienten (83,3 %) in Kohorte 2 der Studie CL-101 haben CHOP-INTEND-Werte von mindestens 50 erreicht (Tabelle 4-107), einen Wert, der eigentlich mit einer milderen Verlaufsform der SMA assoziiert ist [12].

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 50 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	Alter: ≥ 13,6 Monate	24 Monate nach Dosis
CL-101, Kohorte 2	10 (83,3 %)	11 (91,7 %)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Januar 2017 hatten drei Patienten einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 60 Punkten erreicht. Zwei von diesen Patienten erreichten den Maximalwert von 64 Punkten. So, wie im Studienprotokoll vorgesehen, kam für diese Patienten im Anschluss der Bayley-Scale zum Einsatz. Bis zum Ende der Studie hatten 4 Patienten einen Wert von ≥ 60 erreicht (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu CHOP INTEND Erreichen eines Wertes von ≥ 60 in irgendeinem Alter – weitere Untersuchungen

Studie	Alter: ≥ 13,6 Monate	24 Monate nach Dosis
CL-101, Kohorte 2	3 (25,0 %)	4 (33,3 %)

4.3.2.3.3.5.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – CHOP INTEND

Für den CHOP INTEND liegen Ergebnisse zur Behandlung mit Nusinersen für die mittlere Veränderung vom Baseline-Wert der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE sowie Ergebnisse zur Anzahl der Patienten, die eine Veränderung von ≥ 4 Punkten erreicht haben (CHOP-INTEND-Responder) für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE vor. Im Folgenden werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt.

Indirekter Vergleich

Insgesamt haben im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, statistisch signifikant mehr Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte des CHOP INTEND-Wertes (CHOP-INTEND-Responder) erreicht (24 Monate: RR = 1,72; 95 % KI: 1,43 – 2,07; 99 % KI: 1,35 – 2,19, p-Wert < 0,0001). Dieser signifikante Unterschied besteht zu allen Messzeitpunkten (6, 12 und 24 Monate, Tabelle 4-113). Für die mittlere Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert zeigt sich ebenfalls eine Mittelwertdifferenz zugunsten von Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (24 Monate: Mittelwertdifferenz = 13,90; 95 % KI: 8,24 – 19,65; 99 % KI: 6,46 – 21,34). Diese positive Mittelwertdifferenz des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zeigt sich zu allen Zeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate, Tabelle 4-117).

Tabelle 4-109: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Ausgangswerte Nusinersen-Studien

	ENDEAR/SHINE		CS3A/SHINE		Pool Nusinersen-Studien	
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert ¹ (Stdabw) ²
Monat 6	65	9,1 (8,27)	17	7,2 (11,27)	82	8,7 (8,95)
Monat 12	53	14,0 (7,94)	15	11,5 (9,80)	68	13,4 (8,37)
Monat 18	58	16,1 (8,98)	15	12,7 (11,36)	73	15,4 (9,50)
Monat 24	59	17,3 (9,29)	15	14,9 (10,70)	74	16,8 (9,58)
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4						
1) Errechnet als gewichteter Mittelwert der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE						
2) Errechnet als gepoolte Standardabweichung aus den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE						
Stdabw. = Standardabweichung						

Tabelle 4-110: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-101 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
CL-101 - ENDEAR/SHINE						
Monat 6	11/12 (91,7)	51/81 (63,0)	6,47 [0,80; 52,64] [0,41; 101,71]	1,46 [1,15; 1,85] [1,06; 1,99]	0,29 [0,10; 0,48] [0,04; 0,53]	0,0502
Monat 12	12/12 (100,0)	48/81 (59,3)	17,27 [0,99; 301,76] [0,40; 741,42]	1,63 [1,32; 2,01] [1,23; 2,14]	0,41 [0,30; 0,51] [0,27; 0,55]	0,0062
Monat 24	12/12 (100,0)	56/81 (69,1)	11,28 [0,64; 198,03] [0,26; 487,22]	1,40 [1,16; 1,67] [1,10; 1,77]	0,31 [0,21; 0,41] [0,18; 0,44]	0,0252
CL-101 - CS3A/SHINE						
Monat 6	11/12 (91,7)	11/20 (55,0)	9,00 [0,97; 83,58] [0,48; 168,36]	1,67 [1,08; 2,57] [0,95; 2,94]	0,37 [0,10; 0,63] [0,01; 0,72]	0,0330
Monat 12	12/12 (100,0)	1/20 (5,0)	325,00 [12,25; 8623,71] [4,37; 24159,50]	13,46 [2,87; 63,17] [1,77; 102,67]	0,95 [0,85; 1,05] [0,82; 1,08]	<0,0001
Monat 24	12/12 (100,0)	0/20 (0,0)	1025,00 [19,10; 54993,88] [5,47; 192216,70]	40,38 [2,61; 625,92] [1,10; 1480,93]	1,00 [1,00; 1,00] [1,00; 1,00]	<0,0001
1) Fehlende Werte zu einzelnen Zeitpunkten wurden mit Last Observation Carried Forward ersetzt						
2) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-111: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-302 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
CL-302 - ENDEAR/SHINE						
Monat 6	27/31 (87,1)	51/81 (63,0)	3,97 [1,27; 12,45] [0,88; 17,83]	1,38 [1,12; 1,72] [1,04; 1,84]	0,24 [0,08; 0,40] [0,03; 0,45]	0,0134
Monat 12	24/27 (88,9)	48/81 (59,3)	5,50 [1,53; 19,77] [1,02; 29,55]	1,50 [1,20; 1,88] [1,12; 2,01]	0,30 [0,14; 0,46] [0,09; 0,51]	0,0049
Monat 24	29/32 (90,6)	56/81 (69,1)	4,32 [1,20; 15,50] [0,80; 23,17]	1,31 [1,09; 1,57] [1,03; 1,67]	0,21 [0,07; 0,36] [0,03; 0,40]	0,0176
CL-302 - CS3A/SHINE						

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
Monat 6	27/31 (87,1)	11/20 (55,0)	5,52 [1,40; 21,75] [0,91; 33,46]	1,58 [1,04; 2,41] [0,91; 2,75]	0,32 [0,07; 0,57] [-0,00; 0,65]	0,0110
Monat 12	24/27 (88,9)	1/20 (5,0)	152,00 [14,61; 1580,85] [7,00; 3299,65]	17,78 [2,62; 120,65] [1,44; 220,23]	0,84 [0,69; 0,99] [0,64; 1,04]	<0,0001
Monat 24	29/32 (90,6)	0/20 (0,0)	345,57 [16,93; 7055,07] [6,56; 18202,12]	37,55 [2,42; 582,12] [1,02; 1377,48]	0,91 [0,81; 1,01] [0,77; 1,04]	<0,0001
1) Fehlende Werte zu einzelnen Zeitpunkten wurden mit Last Observation Carried Forward ersetzt						
2) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-112: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich von CL-303 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
CL-303 - ENDEAR/SHINE						
Monat 6	20/22 (90,9)	51/81 (63,0)	5,88 [1,28; 26,95] [0,80; 43,47]	1,44 [1,17; 1,79] [1,09; 1,91]	0,28 [0,12; 0,44] [0,07; 0,49]	0,0124
Monat 12	21/22 (95,5)	48/81 (59,3)	14,44 [1,85; 112,65] [0,97; 214,83]	1,61 [1,32; 1,97] [1,23; 2,10]	0,36 [0,22; 0,50] [0,18; 0,54]	0,0014
Monat 24	22/22 (100,0)	56/81 (69,1)	20,31 [1,19; 348,03] [0,49; 849,83]	1,42 [1,21; 1,66] [1,15; 1,75]	0,31 [0,21; 0,41] [0,18; 0,44]	0,0029
CL-303 - CS3A/SHINE						
Monat 6	20/22 (90,9)	11/20 (55,0)	8,18 [1,50; 44,77] [0,88; 76,37]	1,65 [1,09; 2,51] [0,95; 2,86]	0,36 [0,11; 0,61] [0,03; 0,69]	0,0090
Monat 12	21/22 (95,5)	1/20 (5,0)	399,00 [23,30; 6832,10] [9,54; 16679,14]	19,09 [2,82; 129,25] [1,55; 235,73]	0,90 [0,78; 1,03] [0,73; 1,07]	<0,0001
Monat 24	22/22 (100,0)	0/20 (0,0)	1845,00 [34,98; 97302,39] [10,06; 338263,40]	41,09 [2,65; 635,86] [1,12; 1503,76]	1,00 [1,00; 1,00] [1,00; 1,00]	<0,0001
1) Fehlende Werte zu einzelnen Zeitpunkten wurden mit Last Observation Carried Forward ersetzt						
2) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-113: „CHOP-INTEND-Responder“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101 ¹	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
Zeitpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ²
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien						
Monat 6	58/65 (89,2)	62/101 (61,4)	5,21 [2,16; 12,57] [1,64; 16,58]	1,45 [1,22; 1,73] [1,15; 1,83]	0,28 [0,16; 0,40] [0,12; 0,44]	<0,0001
Monat 12	57/61 (93,4)	49/101 (48,5)	15,12 [5,10; 44,81] [3,63; 63,04]	1,93 [1,56; 2,38] [1,46; 2,54]	0,45 [0,33; 0,56] [0,30; 0,60]	<0,0001
Monat 24	63/66 (95,5)	56/101 (55,5)	16,87 [4,97; 57,32] [3,38; 84,18]	1,72 [1,43; 2,07] [1,35; 2,19]	0,40 [0,29; 0,51] [0,26; 0,54]	<0,0001
1) Fehlende Werte zu einzelnen Zeitpunkten wurden mit Last Observation Carried Forward ersetzt						
2) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
Pool AVXS-101-Studien = Studien CL-101 + CL-302 + CL-303						
Pool Nusinersen-Studien: ENDEAR/SHINE + CS3A/SHINE						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-114: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-101 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
CL-101 – ENDEAR/SHINE					
Monat 6	11	21,4 (10,27)	65	9,1 (8,27)	12,26 [5,87; 18,65] [3,86; 20,66]
Monat 12	9	25,7 (7,00)	53	14,0 (7,94)	11,67 [6,62; 16,72] [5,04; 18,30]

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
Monat 18	6	30,7 (7,09)	58	16,1 (8,98)	14,60 [8,47; 20,73] [6,55; 22,65]
Monat 24	6	30,7 (6,53)	59	17,3 (9,29)	13,40 [7,66; 19,14] [5,86; 20,94]
CL-101 – CS3A/SHINE					
Monat 6	11	21,4 (10,27)	17	7,2 (11,27)	14,16 [6,06; 22,26] [3,52; 24,80]
Monat 12	9	25,7 (7,00)	15	11,5 (9,80)	14,17 [7,42; 20,92] [5,30; 23,04]
Monat 18	6	30,7 (7,09)	15	12,7 (11,36)	18,00 [9,92; 26,08] [7,39; 28,61]
Monat 24	6	30,7 (6,53)	15	14,9 (10,70)	15,80 [8,28; 23,32] [5,91; 25,69]
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4					
KI = Konfidenzintervall; Stdabw. = Standardabweichung					

Tabelle 4-115: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-302 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
CL-302 – ENDEAR/SHINE					
Monat 6	27	13,3 (6,54)	65	9,1 (8,27)	4,20 [1,02; 7,38] [0,02; 8,38]
Monat 12	13	20,2 (7,09)	53	14,0 (7,94)	6,15 [1,74; 10,56] [0,36; 11,94]
Monat 18	2	18,0 (4,24)	58	16,1 (8,98)	1,90 [-4,42; 8,22] [-6,40; 10,20]
Monat 24	0	n.b.	59	17,3 (9,29)	n.b.

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
CL-302 – CS3A/SHINE					
Monat 6	27	13,3 (6,54)	17	7,2 (11,27)	6,10 [0,20; 12,00] [-1,65; 13,85]
Monat 12	13	20,2 (7,09)	15	11,5 (9,80)	8,65 [2,37; 14,93] [0,39; 16,91]
Monat 18	2	18,0 (4,24)	15	12,7 (11,36)	5,30 [-2,92; 13,52] [-5,51; 16,11]
Monat 24	0	n.b.	15	14,9 (10,70)	n.b.
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Stdabw. = Standardabweichung					

Tabelle 4-116: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich von CL-303 mit Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
CL-303 – ENDEAR/SHINE					
Monat 6	20	14,6 (7,04)	65	9,1 (8,27)	5,50 [1,82; 9,18] [0,66; 10,34]
Monat 12	16	16,4 (8,04)	53	14,0 (7,94)	2,44 [-2,04; 6,92] [-3,45; 8,33]
Monat 18	0	n.b.	58	16,1 (8,98)	n.b.
Monat 24	0	n.b.	59	17,3 (9,29)	n.b.
CL-303 – CS3A/SHINE					
Monat 6	20	14,6 (7,04)	17	7,2 (11,27)	7,40 [1,22; 13,58] [-0,72; 15,52]
Monat 12	16	16,4 (8,04)	15	11,5 (9,80)	4,94 [-1,39; 11,27] [-3,38; 13,26]
Monat 18	0	n.b.	15	12,7 (11,36)	n.b.
Monat 24	0	n.b.	15	14,9 (10,70)	n.b.

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; Stdabw. = Standardabweichung					

Tabelle 4-117: „CHOP-INTEND, Veränderung zu Baseline“ – Vergleich der gepoolten Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit den gepoolten Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE – Historischer Vergleich

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Zeitpunkt	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	N	Mittlere Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Stdabw.)	Mittelwertdifferenz [95% KI] [99% KI]
Pool AVXS-101-Studien – Pool Nusinersen-Studien					
Monat 6	58	15,3 (7,98)	82	8,7 (8,95)	6,58 [3,76; 9,40] [2,87; 10,29]
Monat 12	38	19,9 (8,15)	68	13,4 (8,37)	6,49 [3,22; 9,76] [2,20; 10,78]
Monat 18	8	27,5 (8,54)	73	15,4 (9,50)	12,10 [5,80; 18,40] [3,82; 20,38]
Monat 24	6	30,7 (6,53)	74	16,8 (9,58)	13,90 [8,24; 19,56] [6,46; 21,34]
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4					
KI = Konfidenzintervall; Stdabw. = Standardabweichung					

Zusammenfassung der Ergebnisse zum CHOP INTEND

Insgesamt zeigt sich bei der Auswertung des CHOP-INTEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, in der Anzahl an CHOP-INTEND-Respondern (Veränderung ≥ 4 Punkte) zu den Messzeitpunkten 6, 12 und 24 Monate nach Studienbeginn. Auch die Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zu den Messzeitpunkten 6, 12 und 24 Monate nach Studienbeginn zeigt im Vergleich mit den Nusinersen behandelten Patienten eine Mittelwertdifferenz zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten zu allen Messzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate).

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist für beide Studien gegeben. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.3.5.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (CL-304)

Tabelle 4-118: Operationalisierung von „CHOP INTEND“ – weitere Untersuchungen laufende Studien

Studie	Operationalisierung
CL-304 (Kohorte 1)	Der CHOP-INTEND wurde zum Screening erhoben und an jeder geplanten Visite ab Tag 7 bis zum Ende der Studie, wenn der Patient ein Alter von 18 Monaten erreicht hat (oder frühzeitige Beendigung der Studien). Zum Zeitpunkt der CHOP-INTEND-Bewertung fand auch eine Videoaufzeichnung statt. Sollte ein Patient an drei aufeinanderfolgenden Visiten einen CHOP INTEND-Wert von 58 Punkten überschreiten, findet keine weitere Erhebung des CHOP INTEND mehr statt.

CL-304

Kohorte 1, 2 SMN2-Kopien

Der CHOP INTEND wird zur Baseline, dann 7, 14, 21, 30 und 60 Tage nach Behandlung, sowie alle 3 Monate sobald der Patient ein Alter von 3 Monaten erreicht hat, erhoben. Sobald ein Patient bei drei aufeinanderfolgenden Messungen einen Wert von ≥ 58 Punkten erreicht hat, wird der CHOP INTEND bei den nachfolgenden Visiten nicht mehr erhoben. Die Patienten verbesserten ihren Score um im Mittel 3,9 ($\pm 8,28$), 13,0 ($\pm 10,97$), 14,8 ($\pm 8,08$) und 15,7 ($\pm 6,47$) Punkte jeweils zu den Zeitpunkten Monat 1 (n = 14), Alter 3 Monate (n = 7), Alter 6 Monate (n = 12) und Alter 9 Monate (n = 7).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11. Juni 2020 erreichten alle 14 Patienten (100 %) der Kohorte 2 einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 Punkten und 13 Patienten (92,9 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 Punkten. Zwölf Patienten erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 Punkten.

Tabelle 4-119: CHOP INTEND Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 11. Juni 2020)

Studie CL-304, Kohorte 1 N = 14	n^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	14	46,1 (8,77)	48,5	28; 57
Woche 1	13	45,4 (11,37)	49,0	18; 58
Woche 2	14	48,1 (9,05)	49,0	24; 60
Woche 3	14	48,8 (9,64)	52,5	22; 59
Monat 1	14	50,0 (7,48)	51,0	36; 59
Monat 2	12	53,3 (6,18)	53,5	42; 63
Monat 3	7	54,4 (7,18)	56,0	43; 64
Monat 4	2	57,5 (7,78)	57,5	52; 63
Monat 6	12	59,4 (4,46)	60,0	51; 64
Monat 9	7	62,9 (1,57)	64,0	60; 64
Monat 10	1	55,0 (- ^b)	55,0	55; 55
Monat 12	4	59,0 (3,83)	60,0	54; 62
Monat 13	1	64,0 (- ^b)	64,0	64; 64
Monat 15	2	60,5 (2,12)	60,5	59; 62
Monat 19	2	55,5 (9,19)	55,5	49; 62
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				
^b Nicht berechenbar.				

Tabelle 4-120: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit – CL-304, Kohorte 1 (Datenschnitt 11. Juni 2020)

Studie CL-304, Kohorte 1 N = 14	n^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Woche 1	13	-0,5 (5,41)	-1,0	-15; 8
Woche 2	14	2,1 (6,44)	2,0	-9; 17
Woche 3	14	2,7 (6,16)	3,5	-11; 15
Monat 1	14	3,9 (8,28)	4,0	-15; 18
Monat 2	12	8,7 (8,32)	8,5	-1; 31
Monat 3	9	13,0 (10,97)	10,0	3; 32
Monat 4	2	9,0 (5,66)	9,0	5; 13
Monat 6	12	14,8 (8,08)	13,5	6; 36
Monat 9	2	15,7 (6,47)	13,0	8; 27
Monat 10	1	22,0 (- ^b)	22,0	22; 22
Monat 12	4	16,8 (6,02)	18,0	9; 22

Studie CL-304, Kohorte 1 N = 14	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 13	1	27,0 (- ^b)	27,0	27; 27
Monat 15	2	18,0 (9,90)	18,0	11; 25
Monat 19	2	7,0 (8,49)	7,0	1; 13
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				
^b Nicht berechenbar.				

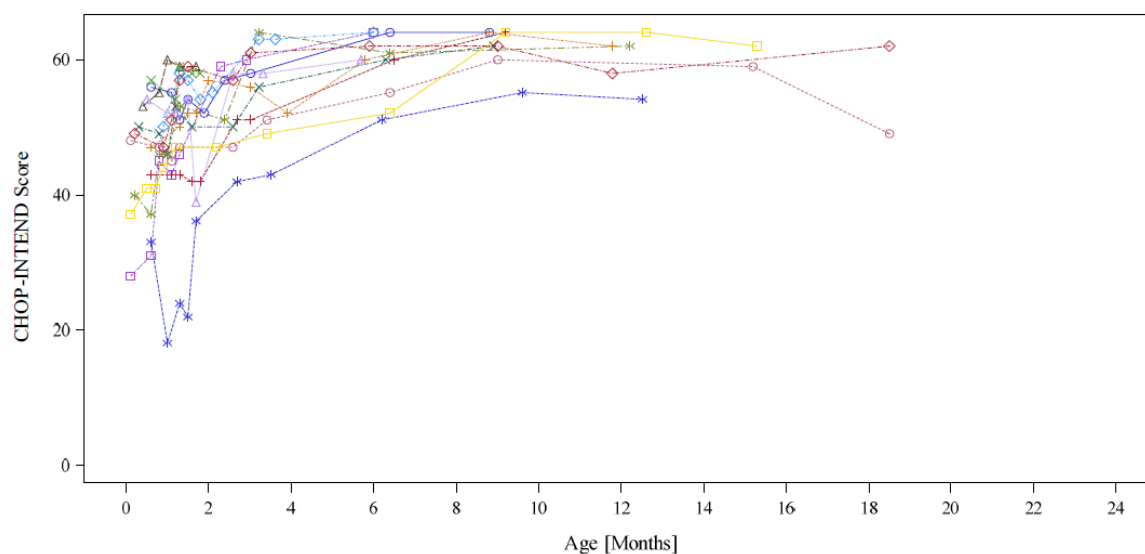


Abbildung 4-35: Veränderung der CHOP-INTEND-Werte über die Zeit nach Alter der Patienten (CL-304, Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020)

Tabelle 4-121: Erreichte CHOP-INTEND-Schwellenwerte der Patienten in CL-304 bis zum 11. Juni 2020

Schwellenwert	n/N ^a	%
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 50 Punkte	14/14	100
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 58 Punkte	13/14	92,9
CHOP-INTEND-Wert $\geq$ 60 Punkte ^b	12/14	85,7

^aPatienten mit Erreichen des genannten Schwellenwertes zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungsdauer.

^bBei Patienten mit Werten von ≥ 58 Punkten an drei aufeinanderfolgenden Messpunkten, wird an folgenden Visiten der CHOP INTEND nicht mehr erfasst. Ein Patient hat dieses Kriterium mit Punkten von 59, 58 und 58 Punkten erreicht, so dass dieser einen Wert von ≥ 60 nach Umsetzung des Studienprotokolls nicht mehr erreichen kann.

Kohorte 2, 3 SMN2-Kopien

Der CHOP INTEND wurde gemäß Studienprotokoll in Kohorte 2 der Studie CL-304 nicht erhoben.

4.3.2.3.3.6 Hospitalisierungen – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.6.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)**

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von „Hospitalisierungen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303, CL-302 und CL-101	Hospitalisierungen, die in der Studie CL-101 auftraten, sowie die Dauer der stationären Aufnahme und eine respiratorische Erkrankung als Grund der Hospitalisierung, wurden dokumentiert. In der Studie CL-303 und CL-302 wurden stationäre Aufnahmen der Patienten ebenfalls dokumentiert.
ENDEAR/SHINE und CS3A/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 aus Sicherheitsgründen ein (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. „SUE“ schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. „Zusätzliche Untersuchungen“ schloss geplante Behandlungen ein wie z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollarm handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme herangezogen werden.

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

CL-303, CL-302 und CL-101***Einzelergebnisse zum jeweiligen Studienende (CL-101 Dezember 2017/CL-303 Dezember 2019/CL-302 November 2020)***

Tabelle 4-123: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303, N = 22	Ergebnis
Gesamtstudienzeit (Jahre)	25,2
Patienten mit Hospitalisierung	11
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	21,0
Annualisierte Hospitalisierungsrate Mittelwert (SE)	0,833 (0,1818)

11 Patienten hatten in der Studie CL-303 einen Krankenhausaufenthalt, 7 dieser Patienten mussten im Verlauf der Studie nur einmal stationär aufgenommen werden. Insgesamt hatten die Patienten 21 Krankenhausaufenthalte und wurden über 25,2 Patientenjahre beobachtet, woraus eine annualisierte Hospitalisierungsrate von 0,833 resultiert.

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Hospitalisierungen in CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302, N = 32	Ergebnis
Gesamtstudienzeit (Jahre)	38,7
Patienten mit Hospitalisierung	18
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	53
Annualisierte Hospitalisierungsrate Mittelwert (SE)	1,765 (0,5108)

In der Studie CL-302 hatten 18 Patienten einen Krankenhausaufenthalt und insgesamt hatten die Patienten 53 Krankenhausaufenthalte. Sie wurden über 38,7 Patientenjahre beobachtet und daraus ergibt sich eine annualisierte Hospitalisierungsrate von 1,765.

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Hospitalisierungen über die gesamte Studiendauer der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2 N = 12	Ergebnis
Datenschnitt 14.12.2017 (finaler Datenschnitt)	
Gesamtstudienzeit (Monate)	293,7
Patienten mit Hospitalisierung	10 (83,3 %)
Anzahl an Hospitalisierungen (insgesamt)	51
Mittlere Anzahl Hospitalisierungen/Patient (SE)	4,25 (1,332)
Median (Min – Max)	2,50 (0 – 16)
Tage im Krankenhaus	397

Annualisierte Hospitalisierungsrate	
Mittelwert (SE)	2,08 (0,638)
Median (Min – Max)	1,25 (0,0 – 7,6)
Annualisierte Anzahl an Tagen im Krankenhaus	
Mittelwert (SE)	16,12 (6,094)
Median (Min – Max)	8,43 (0,0 – 66,8)
Mittlere Verweildauer (Tage)	
Mittelwert (SE)	6,70 (1,175)
Median (Min – Max)	5,83 (3,0 – 12,1)
Zeit im Krankenhaus (%)	
Mittelwert (SE)	4,42 (1,67)
Median (Min – Max)	2,31 (0 – 18,3)
SE = Standardfehler (standard error)	

Die annualisierte Hospitalisierungsrate lag bei den Patienten in der Studie CL-101 bei 2,08. Der mittlere Anteil an Studienzeit, die im Krankenhaus verbracht wurde, betrug 4,42 %, im Schnitt dauerte ein Aufenthalt 6,7 Tage. Im Mittel wurden die Patienten 1,4-mal im Jahr aufgrund von respiratorischen Beschwerden stationär aufgenommen [60]. 10 Patienten (83,3 %) wurden mindestens einmal aufgrund von Atemwegserkrankungen hospitalisiert. Einige dieser Patienten benötigten in diesem Kontext ein erhöhtes Ausmaß an nicht-invasive Beatmung, jedoch in keinem Fall für einen längeren Zeitraum als 8 aufeinanderfolgende Tage.

4.3.2.3.6.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Hospitalisierungen

Die Hospitalisierungen sind für die Patienten, die in der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE mit Nusinersen behandelt wurden publiziert. Es erfolgt ein Vergleich der Hospitalisierungsraten auf Basis der Ergebnisse zum jeweiligen Ende der einzelnen Studien.

Indirekter Vergleich

In den drei Studien CL-303, CL-302 und CL-101 wurden die Patienten über eine Gesamtbeobachtungszeit von 88,4 Jahren 125-mal stationär im Krankenhaus aufgenommen. Daraus resultiert eine annualisierte Rate von 1,41 und eine Rate Ratio im Vergleich zu den gepoolten Nusinersen-Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE von 0,67 mit einem 99 % KI: [0,52 – 0,86] (95 % KI: [0,56 – 0,81]; Tabelle 4-126). Damit sind bei den mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Kindern signifikant (KI vollständig unterhalb von 1) weniger Hospitalisierungen aufgetreten.

Tabelle 4-126: „Jährliche Hospitalisierungsrate“ – Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec-Studien (CL-303, CL-302 und CL-101) mit Nusinersen-Studien (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE) – Historischer Vergleich

	AVXS-101		Nusinersen		AVXS-101 vs. Nusinersen
Vergleich	Anzahl Hospitali- sierungen / Personenzeit (Jahre)	Annualisierte Rate	Anzahl Hospitali- sierungen / Personenzeit (Jahre)	Annualisierte Rate	Rate Ratio [95% KI] [99% KI]
CL-101 - CS3A/SHINE	51/24,5	2,08	115/80,62	1,43	1,46 [1,05; 2,03] [0,95; 2,25]
CL-302 - CS3A/SHINE	53/38,7	1,37	115/80,62	1,43	0,96 [0,69; 1,33] [0,63; 1,47]
CL-303 - CS3A/SHINE	21/25,2	0,83	115/80,62	1,43	0,58 [0,37; 0,93] [0,32; 1,08]
CL-101 - ENDEAR/SHINE	51/24,5	2,08	574/246,97	2,32	0,90 [0,67; 1,19] [0,61; 1,31]
CL-302 - ENDEAR /SHINE	53/38,7	1,37	574/246,97	2,32	0,59 [0,44; 0,78] [0,41; 0,85]
CL-303 - ENDEAR /SHINE	21/25,2	0,83	574/246,97	2,32	0,36 [0,23; 0,55] [0,20; 0,64]
Pool AVXS-101- Studien - Pool Nusinersen-Studien	125/88,4	1,41	689/327,59	2,10	0,67 [0,56; 0,81] [0,52; 0,86]
Daten für ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE aus dem Nusinersen Nutzendossier (2020), Modul 4A.4 Berechnungen der Rate Ratios und der zugehörigen Konfidenzintervalle auf Basis von Anzahl Hospitalisierungen und Personenzeit mit Hilfe des R-Pakets 'metafor' [143]					
KI = Konfidenzintervall					

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hospitalisierungen

Insgesamt zeigt sich eine deutlich und statistisch signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate bei den mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Nusinersen behandelten Patienten.

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der

spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist für beide Studien gegeben. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studie ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.6.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Die Studien laufen noch, ausschließlich die Kohorte 1 der Studie CL-304 ist abgeschlossen (Datenbankschluss Januar 2021, finaler klinischer Studienbericht liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor). Zu den Datenschnitten 8. März 2019, 31. Mai 2019, 31. Dezember 2019 und 11. Juni 2020 wurden Hospitalisierungen nicht gesondert ausgewertet.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.7.1 Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien (CL-303, CL-302 und CL-101)**

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CL-303, CL-302 und CL-101	Alle unerwünschten Ereignisse wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvsiste gesammelt. TEAE („treatment-emergent adverse events“) waren definiert als solche, die nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec bis zu 30 Tage nach der letzten Studienvsiste auftraten. Wenn nicht explizit angegeben, handelt es sich bei den dargestellten unerwünschten Ereignissen um TEAE. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert (Version 20.0 oder höher) und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert: • Grad 1; Mild: asymptomatisch oder milde Symptome, klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention notwendig. • Grad 2; Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention ist indiziert, die altersgemäßen Aktivitäten des täglichen Lebens sind eingeschränkt. • Grad 3; Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich. Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts ist indiziert. Behindernd, die Selbstversorgung ist eingeschränkt. • Grad 4; Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende medizinische Intervention ist indiziert. • Grad 5; Tod in Zusammenhang mit dem unerwünschten Ereignis. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein Ereignis, welches • tödlich oder lebensbedrohend ist, • eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt • oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. • Es ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, welches den Patient gefährdet oder eine medizinische Intervention erforderlich macht, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern. Die Einschätzung, ob es sich um ein Ereignis handelt, für das ein Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung möglich ist, wurde durch einen qualifizierten Prüfarzt vorgenommen. In den Studie CL-302 waren unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse solche, die auf Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, kardiale unerwünschte Ereignisse, sowie auf eine Ganglionopathie hinweisen können.
CL-101	Sicherheit war der primäre Endpunkt der Studie CL-101, operationalisiert als jegliche behandlungsassoziierten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher). Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder geplanten Visite dokumentiert, d. h. zum Baseline-Zeitpunkt, vor Vektorinfusion, am Tag der Vektorinfusion und die 2 folgenden Tage, im Anschluss einmal wöchentlich bis Tag 30, dann einmal im Monat in Jahr eins und einmal im Quartal im Jahr 2.

Studie	Operationalisierung
ENDEAR	Für die Auswertung der Verträglichkeit von Nusinersen wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention unter BSC erhalten haben. Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. 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 erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert. Definition der Schwere von UEs: • Mild: Keine Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Moderat: Gewisse Einschränkung der üblichen Aktivitäten • Schwer: Unfähigkeit üblichen Aktivitäten nachzugehen
CS3A	Unerwünschte Ereignisse (UE): • ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptome oder Krankheiten, die zeitlich mit der Untersuchung oder Verwendung eines Prüfpräparats verbunden sind, unabhängig davon, ob die UE als mit dem Prüfpräparat verbunden angesehen wird oder nicht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): • alle UE, die nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors eines der folgenden Kriterien erfüllt: führt zum Tod; ist lebensbedrohlich: das heißt, es besteht zum Zeitpunkt des Ereignisses ein unmittelbares Todesrisiko; erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes; führt zu einer anhaltenden oder erheblichen Unfähigkeit oder einer wesentlichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen; führt zu angeborenen Anomalien oder Geburtsfehlern bei den Nachkommen des Probanden (ob männlich oder weiblich); ist nach Ansicht des Prüfers oder Sponsors ein wichtiges medizinisches Ereignis.

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als hoch eingestuft, weil es sich um einarmige Studien ohne Kontrollarm handelt. Auch bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ auf Endpunktebene ist nur für RCT vorgesehen. Bei der Studie ENDEAR handelt es

sich um eine RCT, das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Auch für die RCT wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht durchgeführt, da nur einzelne Studienarme herangezogen werden.

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

CL-303

Alle Patienten haben die geplante Dosis Onasemnogen-Abeparvovec erhalten. Von den 22 Patienten, die in der Studie CL-303 behandelt worden sind, haben alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Fieber (54,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (50,5 %), Verstopfung (40,9 %) und Skoliose (40,9 %). Die meisten dieser Ereignisse waren nicht schwerwiegend und wurden vom Prüfarzt nicht als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-128: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303 Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019	CL-303 N = 22
Unerwünschte Ereignisse (UE)	22 (100,0)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	12 (54,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (45,5)
Schwere unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	4 (18,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (45,5)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2 (9,1)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	1 (4,5)

12 Patienten hatten unerwünschte Ereignisse, die als mit Onasemnogen-Abeparvovec zusammenhängend eingestuft worden sind. 7 Patienten hatten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. 8 Patienten hatten Ereignisse, die der Kategorie „Thrombozytopenie“ zugeordnet werden können, bei 4 der Patienten hat der Prüfarzt für das Ereignis einen Zusammenhang mit der Prüfintervention vermutet.

10 Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. 2 Patienten beendeten die Studie frühzeitig: Ein Patient verstarb aufgrund von Atemversagen, ein Patient beendete die

Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Atemnot), keines der beiden Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-129: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303 Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
Insgesamt	22 (100)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	2 (9,1)
SOC Herzerkrankungen	
Perikardiale Effusion	2 (9,1)
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	
Pectus excavatum	3 (13,6)
Asphyxische Thoraxdystrophie	2 (9,1)
Kryptorchie	2 (9,1)
Hochwölbung des Gaumens	2 (9,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Obstipation	9 (40,9)
Zahnen	5 (22,7)
Diarrhö	4 (18,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4 (18,2)
Erbrechen	4 (18,2)
Bauch aufgetrieben	2 (9,1)
Dysphagie	2 (9,1)
Blutstuhl	2 (9,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	12 (54,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	11 (50,0)
Bronchiolitis	3 (13,6)
Konjunktivitis	3 (13,6)
Otitis media	3 (13,6)
Pneumonie	3 (13,6)
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	3 (13,6)
Gastroenteritis	2 (9,1)
Nasopharyngitis	2 (9,1)
Rhinovirus Infektion	2 (9,1)

Studie CL-303 Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Kontusion	4 (18,2)
Spinnenbiss	3 (13,6)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	2 (9,1)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Erniedrigter Lymphozytenwert	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Gewichtsabnahme	2 (9,1)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Fütterungsstörung	3 (13,6)
Schlechte Gewichtszunahme	2 (9,1)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Skoliose	9 (40,9)
Thoraxdeformität	2 (9,1)
Gelenkkontraktur	2 (9,1)
Kyphose	2 (9,1)
Torticollis	2 (9,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	
Ungewollte Muskelkontraktionen	2 (9,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	7 (31,8)
Atemnot	6 (27,3)
Abnormale Atmung	5 (22,7)
Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln	5 (22,7)
Verstopfte Nase	3 (13,6)
Schlafapnoe-Syndrom	3 (13,6)
Tachypnoe	3 (13,6)
Aspirationspneumonie	2 (9,1)
Atemversagen	2 (9,1)
Atemwegkongestion	2 (9,1)
Rhinorrhö	2 (9,1)
Kongestion der oberen Atemwege	2 (9,1)

Studie CL-303 Finaler Datenschnitt 12. Dezember 2019	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	5 (22,7)
Atopische Dermatitis	3 (13,6)
Ekzem	3 (13,6)
Kontaktdermatitis	2 (9,1)
Windeldermatitis	2 (9,1)
Urtikaria	2 (9,1)
SOC Gefäßerkrankungen	
Diastolischer Bluthochdruck	2 (9,1)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Tabelle 4-130: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
Insgesamt	12 (54,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (9,1)
Thrombozytopenie	2 (9,1)
Störung der weißen Blutkörperchen	1 (4,5)
SOC Endokrine Erkrankungen	1 (4,5)
Cushingoid	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5)
Erbrechen	1 (4,5)
Diarrhö	1 (4,5)
Dyspepsie	1 (4,5)
SOC Untersuchungen	8 (36,4)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Erniedrigter Lymphozytenwert	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Ammoniak erhöht	1 (4,5)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	1 (4,5)
Diastolischer Blutdruck erniedrigt	1 (4,5)
Blut im Urin	1 (4,5)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (4,5)

Studie CL-303	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
Gewichtsabnahme	1 (4,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,5)
Fütterungsstörung	1 (4,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,5)
Gelenkkontraktur	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)
Hydrocephalus	1 (4,5)
SOC Gefäßerkrankungen	2 (9,1)
Diastolischer Bluthochdruck	2 (9,1)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Tabelle 4-131: Schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3 und 4
Studie CL-303	Patienten mit Ereignis (%) N = 22	
Insgesamt	10 (45,5)	10 (45,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	1 (4,5)
Eisenmangelanämie	-	1 (4,5)
SOC Herzerkrankungen	1 (4,5)	-
Zyanose	1 (4,5)	-
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,5)	1 (4,5)
Dysphagie	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (31,8)	7 (31,8)
Bronchiolitis	2 (9,1)	1 (4,5)
Pneumonie	2 (9,1)	-
Respiratory syncytial virus-Bronchiolitis	2 (9,1)	3 (13,6)
Bakterielle Tracheitis	1 (4,5)	1 (4,5)
Mit einem Gerät zusammenhängende Infektion	1 (4,5)	-
Bakterielle Pneumonie	1 (4,5)	1 (4,5)
Rhinovirus-Infektion	1 (4,5)	1 (4,5)
Sepsis	1 (4,5)	1 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (4,5)	1 (4,5)

	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse, CTCAE Grad 3 und 4
Studie CL-303	Patienten mit Ereignis (%) N = 22	
Virale Infektion der oberen Atemwege	-	1 (4,5)
SOC Untersuchungen	3 (13,6)	3 (13,6)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1 (4,5)	1 (4,5)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (4,5)	1 (4,5)
Positiver Test auf das humane Metapneumovirus	1 (4,5)	-
Erhöhung der Transaminasen	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (9,1)	2 (9,1)
Abnormale Gewichtszunahme	1 (4,5)	1 (4,5)
Gedeihstörung	1 (4,5)	1 (4,5)
Fütterungsstörung	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)	1 (4,5)
Hydrocephalus	1 (4,5)	1 (4,5)
SOC Produktprobleme	1 (4,5)	-
Fehlfunktion eines Gerätes	1 (4,5)	-
SOC Psychiatrische Erkrankungen	-	1 (4,5)
Angst	-	1 (4,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (22,7)	6 (27,3)
Atemnot	4 (18,2)	3 (13,6)
Respiratorische Insuffizienz	1 (4,5)	1 (4,5)
Akutes Atemversagen	2 (9,1)	2 (9,1)
Hypertrophie der Adenoiden	-	1 (4,5)
Atelektase	1 (4,5)	1 (4,5)
Atemstillstand	1 (4,5)	-
Aspirationspneumonie	1 (4,5)	1 (4,5)
Schlafapnoe-Syndrom	-	1 (4,5)
Hypertrophie der Tonsillen	-	1 (4,5)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)		

Tabelle 4-132: Unerwünschte Ereignisse nach maximalem Schweregrad, CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Schweregrad	22 (100)
Grad 1 (mild)	4 (18,2)
Grad 2 (moderat)	8 (36,4)
Grad 3 (schwer)	6 (27,3)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	3 (13,6)
Grad 5 (tödlich)	1 (4,5)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität
- Thrombozytopenie
- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Im Verlauf der Studie sind 53 Ereignisse von besonderem Interesse in 13 Patienten (59,1 %) aufgetreten, die in Tabelle 4-133 gelistet sind.

Tabelle 4-133: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-303 – weitere Untersuchungen

Studie CL-303	Patienten mit Ereignis (%) N = 22
Insgesamt	13 (59,1)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	6 (27,3)
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	5 (22,7)
Kontusion	4 (18,2)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	2 (9,1)
Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	2 (9,1)
Blut im Stuhl	2 (9,1)
Ungewollte Muskelkontraktionen	2 (9,1)

Thrombozytopenie	2 (9,1)
Erhöhung der Transaminasen	2 (9,1)
Ammoniak erhöht	1 (4,5)
Blut im Urin	1 (4,5)
Diastolischer Bluthochdruck	1 (4,5)
Systolischer erniedrigter Blutdruck	1 (4,5)
Extrapyramidale Erkrankung	1 (4,5)
Hämaturie	1 (4,5)
Hydrozephalus	1 (4,5)
Hyporeflexie	1 (4,5)
Hypotonie	1 (4,5)
Lethargie	1 (4,5)
Erniedrigte Thrombozytenzahl	1 (4,5)
Tachykardie	1 (4,5)
Tremor	1 (4,5)

Hepatotoxizität und Thrombozytopenie sind als wichtige identifizierte Risiken in den Risk Management Plan von ZOLGENSMA® aufgenommen.

Für 21 von 22 Patienten (95 %) wurden erhöhte Werte im Leberfunktionstest gemessen:

- Bei 7 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse der Kategorie „Erhöhung der Transaminasen berichtet.
- 14 Patienten hatten erhöhte Werte im Leberfunktionstest (AST, ALT, Bilirubin und/oder GGT), die nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet wurden.

Bei 7 Patienten wurden erhöhte Werte im Leberfunktionstest bereits vor Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet. Alle Transaminaseerhöhungen waren transient und nicht von klinischen Symptomen, wie z. B. Gelbsucht, begleitet. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Behandlung und Erhöhung der Leberwerte konnte nicht beobachtet werden (Spanne: -7 – ca. 189 Tage nach Dosierung). Die verwendete Dosis an Steroid zur Behandlung war variabel. Für keinen Patienten erfüllten die beobachteten Werte Hy's Law für eine Leberschädigung.

Generell wurde bei den Patienten in der Studie eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien.

CL-302

Insgesamt haben 33 Patienten die geplante Dosis Onasemnogen-Abeparvovec erhalten (Safety-Population). Von diesen behandelten Patienten hatten 32 (97 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Am häufigsten traten Fieber (66,7 %) und Infektionen der oberen Atemwege (33,3 %) auf (Tabelle 4-135). Insgesamt traten 19 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (57,6 %), bei denen am häufigsten eine Pneumonie (15,2 %) und Fieber (12,1 %) auftraten (Tabelle 4-137).

Es wurden 24 unerwünschte Ereignisse mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec erfasst. Wobei am häufigsten die Hypertransaminaemie (24,2 %), eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (21,2 %) und eine Erhöhung der Aspartataminotransferase (18,2 %) erfasst wurden (Tabelle 4-136).

Tabelle 4-134: Unerwünschten Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	32 (97,0)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	24 (72,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher)	13 (39,4)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	13 (39,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	19 (57,6)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	1 (3,0) ^a
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	1 (3,0) ^a
^a In der Studie CL-302 ist ein Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge (Atemnot und Leukenzephalopathie) aus der Studie ausgeschieden.	
CTCAE = Common Terminology for Adverse Events; SUE = schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Tabelle 4-135: Unerwünschten Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (69,7)
Fieber	22 (66,7)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (6,1)
Gastrostomie	2 (6,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (36,4)
Husten	6 (18,2)
Hypoxie	2 (6,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (36,4)
Ausschlag	3 (9,1)

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Erythem	3 (9,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (51,5)
Diarrhoe	5 (15,2)
Erbrechen	8 (24,2)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	4 (12,1)
Hypersalivation	2 (6,1)
Obstipation	7 (21,2)
Zahnen	3 (9,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3 (9,1)
SOC Gefaesserkrankungen	4 (12,1)
Hypertonie	4 (12,1)
SOC Herzerkrankungen	2 (6,1)
Tachykardie	2 (6,1)
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27 (81,8)
Atemwegsinfektion	6 (18,2)
Bronchiolitis	2 (6,1)
Candida-Infektion	2 (6,1)
Gastroenteritis	6 (18,2)
Harnwegsinfektion	3 (9,1)
Impetigo	2 (6,1)
Infektion der oberen Atemwege	11 (33,3)
Infektion der unteren Atemwege	2 (6,1)
Nasopharyngitis	4 (12,1)
Ohreninfektion	3 (9,1)
Pneumonie	5 (15,2)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	2 (6,1)
Rhinitis	2 (6,1)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	9 (27,3)
Hypertransaminaemia	8 (24,2)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	4 (12,1)
Reizbarkeit	2 (6,1)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (9,1)
Skoliose	2 (6,1)
SOC Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (21,2)
Fuetterungsstoerung	3 (9,1)
SOC Untersuchungen	13 (39,4)
Alaninaminotransferase erhoeht	9 (27,3)
Aspartataminotransferase erhoeht	8 (24,2)
Sauerstoffsae-ttigung erniedrigt	2 (6,1)
Troponin T erhoeht	2 (6,1)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (21,2)
Gelenksluxation	3 (9,1)

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 23.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
SOC = MedDRA System Organ Class	

Tabelle 4-136: Unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (15,2)
Fieber	4 (12,1)
Weinen	1 (3,0)
SOC Endokrine Erkrankungen	1 (3,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (6,1)
Ausschlag	1 (3,0)
Erythem	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,0)
Leukozyturie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,0)
Thrombozytopenie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (18,2)
Erbrechen	3 (9,1)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (3,0)
Obstipation	1 (3,0)
Ulkus duodeni	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,0)
Krampfanfall	1 (3,0)
SOC Gefaesserkrankungen	1 (3,0)
Hypertonie	1 (3,0)
SOC Herzerkrankungen	1 (3,0)
Tachykardie	1 (3,0)
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (12,1)
Dermatitis infiziert	1 (3,0)
Gastroenteritis	2 (6,1)
Rhinovirusinfektion	1 (3,0)
Virusinfektion	1 (3,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	9 (27,3)
Hypertransaminaemia	8 (24,2)
Steatosis hepatis	1 (3,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (9,1)
Appetit vermindert	1 (3,0)
Fütterungsstörung	1 (3,0)

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Hypernatraemie	1 (3,0)
SOC Untersuchungen	8 (24,2)
Alaninaminotransferase erhöht	7 (21,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (3,0)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (18,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (3,0)
Gerinnungstest anomal	1 (3,0)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	1 (3,0)
Thrombozytenzahl erhöht	1 (3,0)
Troponin T erhöht	2 (6,1)
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 23.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
SOC = MedDRA System Organ Class	

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (12,1)
Fieber	4 (12,1)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (6,1)
Gastrostomie	2 (6,1)
Krankenhausaufenthalt	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9,1)
Atemstörung	1 (3,0)
Dyspnoe	1 (3,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (3,0)
Vermehrte Bronchialsekretion	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,0)
Thrombozytopenie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (6,1)
Dysphagie	1 (3,0)
Erbrechen	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,1)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (3,0)
Verlust des Bewusstseins	1 (3,0)
SOC Herzerkrankungen	1 (3,0)
Bradykardie	1 (3,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (42,4)
Atemwegsinfektion	3 (9,1)

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Bronchiolitis	2 (6,1)
Exanthema subitum	1 (3,0)
Gastroenteritis	3 (9,1)
Harnwegsinfektion	1 (3,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (9,1)
Infektion der unteren Atemwege	2 (6,1)
Nasopharyngitis	1 (3,0)
Pneumonie	5 (15,2)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	2 (6,1)
Rhinitis	1 (3,0)
Rhinovirusinfektion	1 (3,0)
Virusinfektion	1 (3,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (3,0)
Hypertransaminasaemie	1 (3,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (9,1)
Fütterungsstörung	2 (6,1)
Hypernatraemie	1 (3,0)
SOC Untersuchungen	2 (6,1)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (3,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (3,0)
Gerinnungstest anomal	1 (3,0)
Lungenfunktionstest	1 (3,0)
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 23.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
SOC = MedDRA System Organ Class	

Tabelle 4-138: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4) in der Studie CL-302 (Datenschnitt 16.11.2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (3,0)
Fieber	1 (3,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9,1)
Atemstörung	1 (3,0)
Dyspnoe	1 (3,0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (3,0)
Vermehrte Bronchialsekretion	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,0)
Thrombozytopenie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (3,0)
Dysphagie	1 (3,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,0)

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Verlust des Bewusstseins	1 (3,0)
SOC Gefaesserkrankungen	2 (6,1)
Hypertonie	1 (3,0)
Hypotonie	1 (3,0)
SOC Herzerkrankungen	1 (3,0)
Bradykardie	1 (3,0)
Tachykardie	1 (3,0)
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (21,2)
Atemwegsinfektion	2 (6,1)
Gastroenteritis	3 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	3 (9,1)
Infektion der unteren Atemwege	1 (3,0)
Pneumonie	2 (6,1)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	2 (6,1)
Rhinovirusinfektion	1 (3,0)
Virusinfektion	1 (3,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (9,1)
Fuetterungsstoerung	1 (3,0)
Hypernatraemia	1 (3,0)
Hyperphosphatasaemie	1 (3,0)
Hypokaliaemie	1 (3,0)
SOC Untersuchungen	2 (6,1)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (3,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	1 (3,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (3,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	1 (3,0)
Gerinnungstest anomal	1 (3,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	1 (3,0)
Respiratorisches Synzytial Virus-Test positiv	1 (3,0)
Sauerstoffsattigung erniedrigt	1 (3,0)
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 23.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
SOC = MedDRA System Organ Class	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität
- Thrombozytopenie

- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Insgesamt traten bei 19 Patienten (57,6 %) unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf. Vor allem Transaminaseerhöhungen (Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase) konnten hier beobachtet werden.

Tabelle 4-139: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-302 – weitere Untersuchungen

Studie CL-302	Safety-Population, N=33 Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	19 (57,6)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (27,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (3,0)
Aspartataminotransferase erhöht	8 (24,2)
Blut im Urin nachweisbar	1 (3,0)
Blutung an der Stomastelle	1 (3,0)
Bradykardie	1 (3,0)
Dyspnoe	1 (3,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (3,0)
Haemoglobin erniedrigt	1 (3,0)
Hypertransaminasaemie	8 (24,2)
Kontusion	1 (3,0)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	1 (3,0)
Steatosis hepatis	1 (3,0)
Tachykardie	2 (6,1)
Thrombozytopenie	1 (3,0)
Troponin T erhöht	2 (6,1)
Verlust des Bewusstseins	1 (3,0)
Verschluss eines Medizinprodukts	1 (3,0)
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 23.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	

CL-101

Allen Patienten wurde das gesamte berechnete Volumen injiziert, die Infusion wurde nicht unterbrochen. Bei allen Patienten in der Studie CL-101 wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-140).

Tabelle 4-140: Unerwünschten Ereignisse (Gesamtraten) in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	12 (100 %)

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0 (0 %)
Unerwünschtes Ereignis mit wahrscheinlichem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0 (0 %)
Unerwünschtes Ereignis mit sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	3 (25,0 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	10 (83,3 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	10 (83,3 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0 (0 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0 (0 %)
Anzahl an Todesfällen	0 (0 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se) Dargestellt sind die während der Studie aufgetretenen Ereignisse, TEAE (treatment-emergent adverse events), definiert als jegliche unerwünschten Ereignisse mit einem Beginn an dem Tag der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion oder später und bis zu dem Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Studienvisite.	

Alle unerwünschten Ereignisse wurden unabhängig davon dokumentiert, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen werden konnte oder nicht. Anschließend wurde vom Prüfarzt eine entsprechende Bewertung vorgenommen. Entsprechend dieser Einschätzung bestand in der Regel kein Zusammenhang mit der Studienmedikation (Tabelle 4-140). Bei den unerwünschten Ereignissen, die als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, handelt es sich um erhöhte Werte der Transaminasen (SOC Untersuchungen) bei 3 Patienten in Kohorte 2. Bei 2 der drei Patienten handelte es sich bei dem beobachteten Ereignis um eine Erhöhung der Transaminasen vom CTCAE-Schweregrad 1 – 2 („non-serious“), bei einem Patienten um eine Erhöhung, die einem CTCAE-Schweregrad 4 entspricht („serious“). Alle Ereignisse waren entweder mit oder ohne Behandlung im Verlauf der Studie reversibel.

Die Patienten wurde nach Auftreten der ersten Symptome der SMA Typ 1 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt. Es handelt sich um Säuglinge mit einer schwerwiegenden Erkrankung, die Beobachtung, dass 10 von 12 Kindern in Kohorte 2 (entsprechend 83,3 %) innerhalb von 2 Jahren schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfuhren, entspricht der Erwartung. Ein Behandlungsabbruch ist bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich, aber auch ein Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte nicht. Es sind keine Todesfälle eingetreten (s. auch Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie beobachtet wurden, waren mit ≥ 50 % Infektion der oberen Atemwege, Erbrechen, Fieber, Pneumonie, Obstipation und verstopfte Nase (Tabelle 4-141).

Tabelle 4-141: Unerwünschte Ereignisse in ≥ 2 Patienten in der Studie CL-101⁵⁴ – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	8 (66,7 %)
Obstipation	6 (50,0 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5 (41,7 %)
Diarrhö	3 (25,0 %)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	7 (58,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	10 (83,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)
Enterovirus-Infektion	4 (33,3 %)
Virale Gastroenteritis	5 (41,7 %)
Rhinovirusinfektion	4 (33,3 %)
Otitis media	2 (16,7 %)
Parainfluenzavirus-Infektion	3 (25,0 %)
Bronchiolitis	3 (25,0 %)
Ohrinfektion	2 (16,7 %)
Streptokokken-Pharyngitis	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	3 (25,0 %)
Adenovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Konjunktivitis	2 (16,7 %)
Grippe	1 (8,3 %)
Harnwegsinfektion	2 (16,7 %)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sturz	3 (25,0 %)
SOC Untersuchungen	

⁵⁴ Definition der Ereignisse für die „Overall Safety-Population“, d. h. Ereignisse, die in ≥ 2 Patienten in Kohorte 2 **und** Kohorte 1 aufgetreten sind, in Tabelle 4-141 sind jedoch nur die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Kohorte 2 gelistet.

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Erhöhung der Transaminasen	3 (25,0 %)
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	3 (25,0 %)
Positiver Test auf Enteroviren	2 (16,7 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Verstopfte Nase	6 (50,0 %)
Husten	5 (41,7 %)
Atelektase	4 (33,3 %)
Respiratorische Insuffizienz	3 (25,0 %)
Rhinorrhö	3 (25,0 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
Giemen	2 (16,7 %)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	5 (41,7 %)
Dekubitalgeschwür	2 (16,7 %)
Erythem	1 (8,3 %)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Insgesamt sind in der Studie 237 unerwünschte Ereignisse beobachtet worden (Kohorte 1 und Kohorte 2), 113 davon (48 %) vom Schweregrad 1 (mild). In Kohorte 2 gab es nur einen Patienten und auch nur ein Ereignis des CTCAE-Schweregrads 4. Es handelt sich um einen Patienten mit Anstieg der Transaminasen (s. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse).

Tabelle 4-142: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Schweregrad	12 (100 %)
Grad 1 (mild)	12 (100 %)
Grad 2 (moderat)	11 (91,7 %)
Grad 3 (schwer)	10 (83,3 %)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	1 (8,3 %)

Grad 5 (tödlich)	0 (0 %)
≥ Grad 3 (schwer)	10 (83,3 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4, Tabelle 4-143) traten in der Studie CL-101 vorwiegend im Bereich Infektionen auf (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen), das häufigste schwerwiegende Ereignis war Pneumonie (58,3 % der Patienten in Kohorte 2). Atemwegsinfektionen sind bei Patienten mit SMA Typ 1 sehr häufig (s. auch Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2), weitere schwere unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten der Kohorte 2 auftraten waren Infektionen der oberen Atemwege, Enterovirus-Infektion, Rhinovirusinfektion, Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus, Positiver Test auf Rhinoviren, Atelektase, Respiratorische Insuffizienz, Aspirationspneumonie und Atemnot.

Tabelle 4-143: Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4 in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
SOC Herzerkrankungen	
Tachykardie	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	1 (8,3 %)
Diarrhö	1 (8,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	2 (16,7 %)
Infektion der unteren Atemwege	1 (8,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)
Enterovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Virale Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Rhinovirusinfektion	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Parainfluenzavirus	1 (8,3 %)
Bronchiolitis	1 (8,3 %)
Pneumonie viral	1 (8,3 %)
Postoperative Wundinfektion	1 (8,3 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	1 (8,3 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	1 (8,3 %)
Adenovirus-Infektion	1 (8,3 %)

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Streptokokken-Bakteriämie	1 (8,3 %)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	1 (8,3 %)
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	2 (16,7 %)
Positiver Test auf Enteroviren	1 (8,3 %)
Positiver Test auf Noroviren	1 (8,3 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Atelektase	3 (25,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	2 (16,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (8,3 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
Hypoxie	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Dekubitalgeschwür	1 (8,3 %)
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

In der Studie CL-101 wurden bei den Patienten (Kohorte 1 und Kohorte 2) insgesamt 60 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet, 16 dieser 60 Ereignisse betrafen einen einzigen Patienten. 58 der 60 SUE erfüllten das Kriterium „Hospitalisierung“ für die Einstufung als schwerwiegend.

Die in der Studie CL-101 für Kohorte 2 beobachteten SUE (Tabelle 4-144) entsprechen weitestgehend den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Pneumonie ist das häufigste schwerwiegende Ereignis und weitere SUE, die bei ≥ 2 Patienten aufgetreten sind, sind Infektionen der oberen Atemwege, Enterovirus-Infektion, Rhinovirusinfektion, Parainfluenzavirus-Infektion, Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus, Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus, Adenovirus-Infektion, Positiver Test auf humanen Rhinovirus, Aspirationspneumonie und Atemnot.

Tabelle 4-144: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
SOC Herzerkrankungen	

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)
Tachykardie	1 (8,3 %)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	3 (25,0 %)
Infektion der unteren Atemwege	1 (8,3 %)
Pneumonie	7 (58,3 %)
Enterovirus-Infektion	2 (16,7 %)
Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Virale Gastroenteritis	1 (8,3 %)
Rhinovirusinfektion	2 (16,7 %)
Parainfluenzavirus-Infektion	2 (16,7 %)
Pneumonie durch Parainfluenzavirus	1 (8,3 %)
Pneumonie viral	1 (8,3 %)
Postoperative Wundinfektion	1 (8,3 %)
Pneumonie durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Bronchiolitis durch Respiratory syncytial Virus	2 (16,7 %)
Virusbedingte Infektion der oberen Atemwege	1 (8,3 %)
Adenovirus-Infektion	2 (16,7 %)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Femurfraktur	1 (8,3 %)
Blutung nach einem Eingriff	1 (8,3 %)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	1 (8,3 %)
Positiver Test auf humanen Rhinovirus	2 (16,7 %)
Positiver Test auf Enteroviren	1 (8,3 %)
Positiver Test auf Noroviren	1 (8,3 %)
Verminderung der Sauerstoffsättigung	1 (8,3 %)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Dehydration	1 (8,3 %)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Atelektase	1 (8,3 %)
Aspirationspneumonie	2 (16,7 %)
Atemnot	2 (16,7 %)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei 3 Patienten in Kohorte 2 wurden Leberwerterhöhungen betrachtet, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht und als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft wurden (Übersicht in Tabelle 4-145). Die beobachteten Erhöhungen der Leberwerte waren klinisch asymptomatisch, d. h. weder Gelbsucht noch Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion wurden berichtet. Bei keinem der Patienten war Hy's Law erfüllt. Alle Ereignisse waren im Verlauf der Studie reversibel.

Tabelle 4-145: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse in der Studie CL-101 – weitere Untersuchungen

Studie CL-101, Kohorte 2	Patienten mit Ereignis (%)	Ereignisse	Einstufung als SUE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
SOC Untersuchungen							
Erhöhung der Transaminasen	3	3	1	0	2	0	1
Erhöhung der Aspartat-Aminotransaminase	1	1	0	1	0	0	0
SOC = Systemorganklasse (system organ class); SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se)							

Der Patient in Kohorte 2 mit Grad 4-Erhöhung der Transaminasen zeigte folgende Werte: 35 x ULN für ALT und 37 x ULN für AST. Der Patient wurde mit Prednisolon behandelt, woraufhin sich die Werte normalisierten.

Zusammenfassung

Onasemnogen-Abeparvovec hat sich in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 als gut verträglich gezeigt. Mit der Applikation der Studienmedikation zusammenhängend wurde ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, der in allen betroffenen Patienten reversibel war. Ein Anstieg der Transaminasen wurde bereits bei dem ersten in die Studie eingeschlossenen Patienten beobachtet. Als Reaktion auf diese Beobachtung wurde das Studienprotokoll angepasst und alle weiteren Patienten prophylaktisch mit Prednisolon vorbehandelt. Eine Erhöhung der Transaminasen-Werte ist das einzige unerwünschte Ereignis, das in der Fachinformation als „sehr häufig“ angegeben ist [20].

In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST⁵⁵), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE⁵⁶ Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit

⁵⁵ ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

⁵⁶ CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20-faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Für den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden. Die Patienten der Studie CL-101 sind für eine Langzeitbeobachtung von bis zu 15 Jahren in die Studie LT-001 aufgenommen worden, die derzeit noch nicht abgeschlossen ist (Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in 4.3.2.3.3.7.3).

4.3.2.3.3.7.2 Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Unerwünschte Ereignisse

Es wurden die unerwünschten Ereignisse für die Patienten, die in der Studie ENDEAR und in der Studie CS3A mit Nusinersen behandelt wurden für einen indirekten Vergleich der Sicherheitsdaten herangezogen. Es liegen Ergebnisse zum Studienende der Studie ENDEAR vor [2, 3]. Die Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich, da die Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten insgesamt bis zu 24 Monate (Median: 24,4 Monate) bzw. bis zu einem Alter von 18 Monaten (Median: CL-303 14,75 Monate und CL-302 14,70 Monate) nachbeobachtet wurden und die Nusinersen behandelten Patienten nur bis zu 9 Monate nachbeobachtet wurden [15]. Aufgrund der längeren Beobachtungszeit besteht die Möglichkeit einer Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec. Auch für die Patienten der Studie CS3A sind Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zum Studienende publiziert [8], diese wurden im Mittel über 2,5 Jahre beobachtet [5]. Des Weiteren sind Ergebnisse der Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE im Nusinersen-Dossier aus dem Jahr 2020 publiziert, allerdings mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen (Verzerrung zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec), so dass für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse Daten zum jeweiligen Studienende der Studien ENDEAR und CS3A herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Insgesamt ist die Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Da im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Studien neben möglichen Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die ein Ereignis der Grunderkrankung darstellen und / oder eine Nebenwirkung darstellen können. Aus diesem Grund stuft das IQWiG die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) der RCT ENDEAR als nicht verwendbar ein [15]. Auch der G-BA

weist in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2017 auf eine eingeschränkte Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse hin, da sowohl Symptome, als auch Nebenwirkungen erfasst werden [17].

Im Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Studien ENDEAR und CS3A zeigt sich in der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen nur ein sehr geringer Unterschied zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec (98,5 % vs. 97,0 %; RR = 1,02, 95 % KI: 0,97 – 1,06, 99 % KI: 0,96 – 1,08, $p = 0,5335$) der nicht statistisch signifikant ist. Für die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten und Nusinersen-behandelten Patienten. Mit einer statistisch signifikant niedrigeren Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für Onasemnogen-Abeparvovec behandelte Patienten (58,2 % vs. 77,0 %; RR = 0,76, 95 % KI: 0,60 – 0,95, 99 % KI: 0,56 – 1,02, $p = 0,0100$; Tabelle 4-146).

In Tabelle 4-147 sind die Effektschätzer des Vergleichs der Ereignisse nach MedDRA SOC zusammengefasst. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten liegt für die Anzahl an unerwünschten Ereignissen der SOC-Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE: 61,2 vs. 76,2; RR = 0,80, 95 % KI: 0,64 – 1,01, 99 % KI: 0,60 – 1,08, $p = 0,0493$; SUE: 19,4 vs. 60,0; RR = 0,32, 95 % KI: 0,19 – 0,54, 99 % KI: 0,16 – 0,64, $p < 0,0001$) vor. Ein statistisch signifikanter Nachteil der Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu den Nusinersen behandelten Patienten zeigt sich in den SOC's Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE: p -Wert = 0,0111; Tabelle 4-147), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE: p -Wert = 0,0295; Tabelle 4-147), kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (UE: p -Wert = 0,0419; Tabelle 4-147), Leber- und Gallenerkrankungen (UE: $p = 0,0036$; Tabelle 4-147), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE: $p = 0,0473$; Tabelle 4-147) und Untersuchungen (UE: $p = 0,0041$, SUE $p = 0,0333$; Tabelle 4-147, Tabelle 4-149).

In Tabelle 4-148 sind die Ergebnisse auf PT-Ebene für unerwünschte Ereignisse und in Tabelle 4-150 sind die Ergebnisse auf PT-Ebene für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien mit den Nusinersen-Studien zusammengefasst. In diesem Abschnitt sind ausschließlich die PTs mit signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Studienarmen dargestellt. Die weiteren PTs (nicht-signifikante) sind in Anhang 4-G zusammengefasst. Bei den unerwünschten Ereignissen auf PT-Ebene sind unter anderem die bereits bekannte Erhöhung der Transaminasen mit signifikanten Unterschieden zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden sichtbar. Jedoch handelt es sich hierbei um eine bekannte Nebenwirkung die in den bekannten Fällen reversibel war und durch eine prophylaktische Prednisolon-Gabe gut kontrollierbar ist.

Insgesamt ist bei dem indirekten Vergleich der unerwünschten Ereignisse die limitierte Aussagekraft der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Grund der gleichzeitigen Erfassung von Symptomen der Grunderkrankung zu beachten.

Tabelle 4-146: Effektschätzer für „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Jegliche UE						
CL-101 - ENDEAR	12/12 (100,0)	77/80 (96,2)	1,13 [0,05; 23,20] [0,02; 59,98]	1,00 [0,89; 1,13] [0,86; 1,17]	0,04 [-0,00; 0,08] [-0,02; 0,09]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	32/33 (97,0)	77/80 (96,2)	1,25 [0,12; 12,44] [0,06; 25,63]	1,01 [0,94; 1,09] [0,91; 1,11]	0,01 [-0,06; 0,08] [-0,09; 0,10]	0,8513
CL-303 - ENDEAR	22/22 (100,0)	77/80 (96,2)	2,03 [0,10; 40,82] [0,04; 104,79]	1,02 [0,95; 1,10] [0,92; 1,13]	0,04 [-0,00; 0,08] [-0,02; 0,09]	0,3589
CL-101 - CS3A	12/12 (100,0)	20/20 (100,0)	0,61 [0,01; 32,71] [0,00; 114,35]	0,98 [0,87; 1,12] [0,83; 1,16]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	32/33 (97,0)	20/20 (100,0)	0,53 [0,02; 13,60] [0,01; 37,74]	0,98 [0,89; 1,08] [0,86; 1,11]	-0,03 [-0,09; 0,03] [-0,11; 0,05]	0,4363
CL-303 - CS3A	22/22 (100,0)	20/20 (100,0)	1,10 [0,02; 57,88] [0,01; 201,23]	1,00 [0,92; 1,10] [0,89; 1,13]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	66/67 (98,5)	97/100 (97,0)	2,04 [0,21; 20,05] [0,10; 41,10]	1,02 [0,97; 1,06] [0,96; 1,08]	0,02 [-0,03; 0,06] [-0,04; 0,07]	0,5335
Schwerwiegende UE						
CL-101 - ENDEAR	10/12 (83,3)	61/80 (76,2)	1,56 [0,31; 7,74] [0,19; 12,81]	1,09 [0,83; 1,45] [0,76; 1,58]	0,07 [-0,16; 0,30] [-0,23; 0,37]	0,5877
CL-302 - ENDEAR	19/33 (57,6)	61/80 (76,2)	0,42 [0,18; 1,00] [0,14; 1,31]	0,76 [0,55; 1,04] [0,50; 1,15]	-0,19 [-0,38; 0,01] [-0,44; 0,07]	0,0481
CL-303 - ENDEAR	10/22 (45,5)	61/80 (76,2)	0,26 [0,10; 0,69] [0,07; 0,95]	0,60 [0,37; 0,96] [0,32; 1,11]	-0,31 [-0,54; -0,08] [-0,61; -0,01]	0,0056
CL-101 - CS3A	10/12 (83,3)	16/20 (80,0)	1,25 [0,19; 8,13] [0,11; 14,64]	1,04 [0,75; 1,46] [0,67; 1,62]	0,03 [-0,24; 0,31] [-0,33; 0,39]	0,8179
CL-302 - CS3A	19/33 (57,6)	16/20 (80,0)	0,34 [0,09; 1,24] [0,06; 1,86]	0,72 [0,50; 1,04] [0,45; 1,16]	-0,22 [-0,47; 0,02] [-0,54; 0,10]	0,0979

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	10/22 (45,5)	16/20 (80,0)	0,21 [0,05; 0,83] [0,03; 1,28]	0,57 [0,34; 0,94] [0,29; 1,11]	-0,35 [-0,62; -0,07] [-0,70; 0,01]	0,0229
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	39/67 (58,2)	77/100 (77,0)	0,42 [0,21; 0,82] [0,17; 1,01]	0,76 [0,60; 0,95] [0,56; 1,02]	-0,19 [-0,33; -0,04] [-0,38; 0,00]	0,0100
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population.						
1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-147: Effektschätzer für „Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
CL-101 - ENDEAR	7/12 (58,3)	51/80 (63,8)	0,80 [0,23; 2,74] [0,16; 4,03]	0,92 [0,55; 1,52] [0,47; 1,78]	-0,05 [-0,35; 0,24] [-0,45; 0,34]	0,7185
CL-302 - ENDEAR	23/33 (69,7)	51/80 (63,8)	1,31 [0,55; 3,13] [0,42; 4,11]	1,09 [0,83; 1,45] [0,76; 1,58]	0,06 [-0,13; 0,25] [-0,19; 0,31]	0,5472
CL-303 - ENDEAR	14/22 (63,6)	51/80 (63,8)	1,00 [0,37; 2,65] [0,27; 3,61]	1,00 [0,70; 1,43] [0,62; 1,59]	-0,00 [-0,23; 0,23] [-0,30; 0,30]	0,9922
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	44/67 (65,7)	51/80 (63,8)	1,09 [0,55; 2,15] [0,45; 2,66]	1,03 [0,81; 1,31] [0,75; 1,41]	0,02 [-0,14; 0,17] [-0,18; 0,22]	0,8089
SOC Augenerkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	4/80 (5,0)	1,73 [0,18; 16,90] [0,09; 34,60]	1,67 [0,20; 13,69] [0,10; 26,53]	0,03 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6367
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	4/80 (5,0)	0,59 [0,06; 5,52] [0,03; 11,13]	0,61 [0,07; 5,22] [0,04; 10,27]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6449
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	4/80 (5,0)	0,90 [0,10; 8,53] [0,05; 17,27]	0,91 [0,11; 7,73] [0,05; 15,13]	-0,00 [-0,10; 0,09] [-0,14; 0,13]	0,9307

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	4/80 (5,0)	0,89 [0,19; 4,13] [0,12; 6,68]	0,90 [0,21; 3,86] [0,13; 6,11]	-0,01 [-0,07; 0,06] [-0,10; 0,09]	0,8826
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	1/80 (1,2)	5,10 [0,45; 58,25] [0,21; 125,24]	4,85 [0,46; 51,66] [0,22; 108,64]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,06; 0,16]	0,1499
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	1/80 (1,2)	7,90 [0,68; 91,56] [0,32; 197,71]	7,27 [0,69; 76,54] [0,33; 160,34]	0,08 [-0,04; 0,20] [-0,08; 0,24]	0,0551
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	1/80 (1,2)	5,02 [0,55; 46,01] [0,27; 92,31]	4,78 [0,55; 41,71] [0,28; 82,41]	0,05 [-0,01; 0,11] [-0,03; 0,13]	0,1171
SOC Endokrine Erkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/80 (0,0)	6,15 [0,29; 130,25] [0,11; 340,04]	5,96 [0,29; 121,95] [0,11; 314,91]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,1210
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
CL-101 - ENDEAR	12/12 (100,0)	61/80 (76,2)	7,93 [0,45; 140,12] [0,18; 345,50]	1,27 [1,07; 1,49] [1,02; 1,57]	0,24 [0,14; 0,33] [0,11; 0,36]	0,0594
CL-302 - ENDEAR	12/33 (36,4)	61/80 (76,2)	0,18 [0,07; 0,43] [0,06; 0,56]	0,48 [0,30; 0,76] [0,26; 0,88]	-0,40 [-0,59; -0,21] [-0,65; -0,15]	<0,00 01
CL-303 - ENDEAR	17/22 (77,3)	61/80 (76,2)	1,06 [0,34; 3,25] [0,24; 4,63]	1,01 [0,78; 1,31] [0,72; 1,42]	0,01 [-0,19; 0,21] [-0,25; 0,27]	0,9206
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	41/67 (61,2)	61/80 (76,2)	0,49 [0,24; 1,00] [0,19; 1,25]	0,80 [0,64; 1,01] [0,60; 1,08]	-0,15 [-0,30; -0,00] [-0,35; 0,05]	0,0493

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	4/80 (5,0)	0,90 [0,10; 8,53] [0,05; 17,27]	0,91 [0,11; 7,73] [0,05; 15,13]	-0,00 [-0,10; 0,09] [-0,14; 0,13]	0,9307
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	4/80 (5,0)	0,29 [0,03; 2,64] [0,02; 5,30]	0,30 [0,03; 2,61] [0,02; 5,15]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,11; 0,04]	0,2442
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
CL-101 - ENDEAR	8/12 (66,7)	23/80 (28,8)	4,96 [1,36; 18,08] [0,90; 27,16]	2,32 [1,37; 3,93] [1,16; 4,64]	0,38 [0,09; 0,66] [0,01; 0,75]	0,0100
CL-302 - ENDEAR	12/33 (36,4)	23/80 (28,8)	1,42 [0,60; 3,34] [0,46; 4,38]	1,26 [0,72; 2,23] [0,60; 2,67]	0,08 [-0,12; 0,27] [-0,18; 0,33]	0,4282
CL-303 - ENDEAR	13/22 (59,1)	23/80 (28,8)	3,58 [1,35; 9,52] [0,99; 12,95]	2,06 [1,26; 3,35] [1,08; 3,91]	0,30 [0,08; 0,53] [0,00; 0,60]	0,0087
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	33/67 (49,2)	23/80 (28,8)	2,41 [1,22; 4,75] [0,98; 5,89]	1,71 [1,12; 2,61] [0,98; 2,98]	0,21 [0,05; 0,36] [0,00; 0,41]	0,0111
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	2/80 (2,5)	1,22 [0,11; 13,92] [0,05; 29,92]	1,21 [0,11; 12,91] [0,05; 27,16]	0,01 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8739
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	2/80 (2,5)	1,86 [0,16; 21,49] [0,07; 46,37]	1,82 [0,17; 19,13] [0,08; 40,09]	0,02 [-0,07; 0,11] [-0,10; 0,14]	0,6168
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	2/80 (2,5)	1,20 [0,16; 8,76] [0,09; 16,35]	1,19 [0,17; 8,25] [0,09; 15,14]	0,00 [-0,05; 0,06] [-0,07; 0,07]	0,8576
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	1/80 (1,2)	17,56 [1,85; 166,61] [0,91; 337,91]	14,55 [1,71; 123,62] [0,87; 242,16]	0,17 [0,01; 0,33] [-0,04; 0,38]	0,0012
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	1/80 (1,2)	7,77 [0,91; 66,26] [0,46; 129,93]	7,16 [0,88; 58,04] [0,46; 111,99]	0,08 [0,00; 0,15] [-0,02; 0,17]	0,0295
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
CL-101 - ENDEAR	9/12 (75,0)	53/80 (66,2)	1,53 [0,38; 6,11] [0,25; 9,45]	1,13 [0,79; 1,63] [0,70; 1,82]	0,09 [-0,18; 0,35] [-0,26; 0,44]	0,5487
CL-302 - ENDEAR	17/33 (51,5)	53/80 (66,2)	0,54 [0,24; 1,24] [0,18; 1,60]	0,78 [0,54; 1,12] [0,48; 1,26]	-0,15 [-0,35; 0,05] [-0,41; 0,11]	0,1442
CL-303 - ENDEAR	19/22 (86,4)	53/80 (66,2)	3,23 [0,88; 11,87] [0,58; 17,88]	1,30 [1,04; 1,64] [0,97; 1,76]	0,20 [0,02; 0,38] [-0,03; 0,43]	0,0681
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	45/67 (67,2)	53/80 (66,2)	1,04 [0,52; 2,08] [0,42; 2,58]	1,01 [0,81; 1,27] [0,75; 1,37]	0,01 [-0,14; 0,16] [-0,19; 0,21]	0,9071
SOC Erkrankungen des Immunsystems						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	7/80 (8,8)	2,09 [0,38; 11,47] [0,22; 19,60]	1,90 [0,45; 8,12] [0,28; 12,80]	0,08 [-0,14; 0,30] [-0,21; 0,37]	0,3919
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	7/80 (8,8)	0,33 [0,04; 2,76] [0,02; 5,40]	0,35 [0,04; 2,71] [0,02; 5,16]	-0,06 [-0,14; 0,03] [-0,17; 0,05]	0,2832
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	7/80 (8,8)	0,50 [0,06; 4,27] [0,03; 8,39]	0,52 [0,07; 4,00] [0,04; 7,60]	-0,04 [-0,15; 0,06] [-0,18; 0,10]	0,5180
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	7/80 (8,8)	0,66 [0,19; 2,37] [0,12; 3,53]	0,68 [0,21; 2,23] [0,14; 3,24]	-0,03 [-0,11; 0,06] [-0,14; 0,08]	0,5249
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	9/80 (11,2)	0,30 [0,02; 5,51] [0,01; 13,73]	0,33 [0,02; 5,30] [0,01; 12,71]	-0,11 [-0,18; -0,04] [-0,20; -0,02]	0,2238
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	9/80 (11,2)	0,79 [0,20; 3,12] [0,13; 4,80]	0,81 [0,23; 2,80] [0,16; 4,13]	-0,02 [-0,14; 0,10] [-0,18; 0,14]	0,7359

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	9/80 (11,2)	2,32 [0,69; 7,82] [0,47; 11,45]	2,02 [0,75; 5,42] [0,55; 7,38]	0,11 [-0,07; 0,30] [-0,13; 0,36]	0,1680
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	8/67 (11,9)	9/80 (11,2)	1,07 [0,39; 2,95] [0,28; 4,05]	1,06 [0,43; 2,60] [0,33; 3,44]	0,01 [-0,10; 0,11] [-0,13; 0,14]	0,8966
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	2/80 (2,5)	1,22 [0,11; 13,92] [0,05; 29,92]	1,21 [0,11; 12,91] [0,05; 27,16]	0,01 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8739
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/80 (2,5)	0,59 [0,05; 6,66] [0,02; 14,27]	0,60 [0,06; 6,44] [0,03; 13,60]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,07; 0,05]	0,6681
SOC Gefaesserkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	5/80 (6,2)	1,36 [0,15; 12,79] [0,07; 25,84]	1,33 [0,17; 10,46] [0,09; 19,97]	0,02 [-0,14; 0,19] [-0,20; 0,24]	0,7863
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	5/80 (6,2)	2,07 [0,52; 8,25] [0,34; 12,74]	1,94 [0,56; 6,77] [0,37; 10,03]	0,06 [-0,06; 0,18] [-0,10; 0,22]	0,2967
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	5/80 (6,2)	1,50 [0,27; 8,31] [0,16; 14,24]	1,45 [0,30; 6,99] [0,18; 11,46]	0,03 [-0,10; 0,16] [-0,14; 0,20]	0,6423
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	7/67 (10,4)	5/80 (6,2)	1,75 [0,53; 5,79] [0,36; 8,44]	1,67 [0,56; 5,03] [0,39; 7,10]	0,04 [-0,05; 0,13] [-0,08; 0,16]	0,3562
SOC Herzerkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	18/80 (22,5)	1,15 [0,28; 4,69] [0,18; 7,31]	1,11 [0,38; 3,21] [0,28; 4,48]	0,02 [-0,24; 0,29] [-0,32; 0,37]	0,8482
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	18/80 (22,5)	0,22 [0,05; 1,02] [0,03; 1,64]	0,27 [0,07; 1,10] [0,04; 1,70]	-0,16 [-0,29; -0,04] [-0,33; -0,00]	0,0382
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	18/80 (22,5)	0,77 [0,23; 2,55] [0,16; 3,72]	0,81 [0,30; 2,14] [0,22; 2,91]	-0,04 [-0,23; 0,14] [-0,29; 0,20]	0,6643

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	9/67 (13,4)	18/80 (22,5)	0,53 [0,22; 1,28] [0,17; 1,69]	0,60 [0,29; 1,24] [0,23; 1,56]	-0,09 [-0,21; 0,03] [-0,25; 0,07]	0,1588
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	11/12 (91,7)	65/80 (81,2)	2,54 [0,30; 21,21] [0,16; 41,32]	1,13 [0,92; 1,38] [0,87; 1,47]	0,10 [-0,07; 0,28] [-0,13; 0,34]	0,3773
CL-302 - ENDEAR	27/33 (81,8)	65/80 (81,2)	1,04 [0,36; 2,96] [0,26; 4,12]	1,01 [0,83; 1,22] [0,78; 1,30]	0,01 [-0,15; 0,16] [-0,20; 0,21]	0,9440
CL-303 - ENDEAR	18/22 (81,8)	65/80 (81,2)	1,04 [0,31; 3,52] [0,21; 5,16]	1,01 [0,81; 1,26] [0,75; 1,35]	0,01 [-0,18; 0,19] [-0,23; 0,25]	0,9519
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	56/67 (83,6)	65/80 (81,2)	1,17 [0,50; 2,77] [0,38; 3,62]	1,03 [0,89; 1,19] [0,85; 1,25]	0,02 [-0,10; 0,15] [-0,14; 0,19]	0,7130
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	4/80 (5,0)	0,59 [0,06; 5,52] [0,03; 11,13]	0,61 [0,07; 5,22] [0,04; 10,27]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6449
CL-303 - ENDEAR	9/22 (40,9)	4/80 (5,0)	13,15 [3,53; 49,07] [2,33; 74,21]	8,18 [2,78; 24,07] [1,98; 33,79]	0,36 [0,15; 0,57] [0,08; 0,64]	<0,00 01
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	10/67 (14,9)	4/80 (5,0)	3,33 [0,99; 11,17] [0,68; 16,33]	2,99 [0,98; 9,09] [0,69; 12,89]	0,10 [0,00; 0,20] [-0,03; 0,23]	0,0419
SOC Leber- und Gallenerkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	9/33 (27,3)	1/80 (1,2)	29,62 [3,57; 245,80] [1,84; 477,88]	21,82 [2,88; 165,43] [1,52; 312,65]	0,26 [0,11; 0,41] [0,06; 0,46]	<0,00 01
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	9/67 (13,4)	1/80 (1,2)	12,26 [1,51; 99,47] [0,78; 192,04]	10,75 [1,40; 82,67] [0,74; 156,96]	0,12 [0,04; 0,21] [0,01; 0,23]	0,0036
SOC Psychiatrische Erkrankungen						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	9/80 (11,2)	0,30 [0,02; 5,51] [0,01; 13,73]	0,33 [0,02; 5,30] [0,01; 12,71]	-0,11 [-0,18; -0,04] [-0,20; -0,02]	0,2238
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	9/80 (11,2)	1,09 [0,31; 3,82] [0,21; 5,66]	1,08 [0,36; 3,26] [0,25; 4,61]	0,01 [-0,12; 0,14] [-0,16; 0,18]	0,8955
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	9/80 (11,2)	1,25 [0,31; 5,06] [0,20; 7,86]	1,21 [0,36; 4,10] [0,24; 6,01]	0,02 [-0,14; 0,18] [-0,19; 0,23]	0,7595
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	7/67 (10,4)	9/80 (11,2)	0,92 [0,32; 2,62] [0,23; 3,64]	0,93 [0,37; 2,36] [0,27; 3,16]	-0,01 [-0,11; 0,09] [-0,14; 0,12]	0,8768
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	11/80 (13,8)	2,09 [0,49; 8,94] [0,31; 14,12]	1,82 [0,59; 5,59] [0,42; 7,96]	0,11 [-0,14; 0,37] [-0,22; 0,45]	0,3143
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	11/80 (13,8)	0,63 [0,16; 2,41] [0,11; 3,68]	0,66 [0,20; 2,22] [0,13; 3,24]	-0,05 [-0,17; 0,08] [-0,21; 0,12]	0,4962
CL-303 - ENDEAR	12/22 (54,5)	11/80 (13,8)	7,53 [2,63; 21,58] [1,89; 30,04]	3,97 [2,03; 7,74] [1,65; 9,55]	0,41 [0,19; 0,63] [0,12; 0,70]	<0,0001
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	18/67 (26,9)	11/80 (13,8)	2,30 [1,00; 5,31] [0,77; 6,90]	1,95 [0,99; 3,84] [0,80; 4,75]	0,13 [0,00; 0,26] [-0,04; 0,30]	0,0473
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	14/80 (17,5)	1,57 [0,38; 6,56] [0,24; 10,27]	1,43 [0,48; 4,25] [0,34; 5,98]	0,07 [-0,18; 0,33] [-0,27; 0,42]	0,5347
CL-302 - ENDEAR	7/33 (21,2)	14/80 (17,5)	1,27 [0,46; 3,50] [0,33; 4,81]	1,21 [0,54; 2,73] [0,42; 3,52]	0,04 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6461
CL-303 - ENDEAR	8/22 (36,4)	14/80 (17,5)	2,69 [0,95; 7,64] [0,68; 10,60]	2,08 [1,00; 4,31] [0,80; 5,42]	0,19 [-0,03; 0,41] [-0,10; 0,47]	0,0580
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	18/67 (26,9)	14/80 (17,5)	1,73 [0,79; 3,82] [0,61; 4,89]	1,54 [0,83; 2,85] [0,68; 3,46]	0,09 [-0,04; 0,23] [-0,08; 0,27]	0,1720
SOC Untersuchungen						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	21/80 (26,2)	2,01 [0,57; 7,01] [0,39; 10,39]	1,59 [0,74; 3,41] [0,58; 4,33]	0,15 [-0,14; 0,45] [-0,23; 0,54]	0,2713

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	13/33 (39,4)	21/80 (26,2)	1,83 [0,77; 4,31] [0,59; 5,64]	1,50 [0,86; 2,63] [0,72; 3,13]	0,13 [-0,06; 0,32] [-0,12; 0,38]	0,1679
CL-303 - ENDEAR	15/22 (68,2)	21/80 (26,2)	6,02 [2,16; 16,80] [1,56; 23,19]	2,60 [1,63; 4,14] [1,41; 4,79]	0,42 [0,20; 0,64] [0,13; 0,70]	0,0003
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	33/67 (49,2)	21/80 (26,2)	2,73 [1,37; 5,44] [1,10; 6,76]	1,88 [1,21; 2,91] [1,05; 3,35]	0,23 [0,08; 0,38] [0,03; 0,43]	0,0041
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
CL-101 - ENDEAR	6/12 (50,0)	19/80 (23,8)	3,21 [0,93; 11,13] [0,63; 16,45]	2,11 [1,06; 4,19] [0,85; 5,20]	0,26 [-0,04; 0,56] [-0,13; 0,65]	0,0580
CL-302 - ENDEAR	7/33 (21,2)	19/80 (23,8)	0,86 [0,32; 2,30] [0,24; 3,14]	0,89 [0,42; 1,92] [0,33; 2,44]	-0,03 [-0,19; 0,14] [-0,25; 0,20]	0,7717
CL-303 - ENDEAR	9/22 (40,9)	19/80 (23,8)	2,22 [0,82; 6,00] [0,60; 8,20]	1,72 [0,91; 3,26] [0,75; 3,98]	0,17 [-0,05; 0,40] [-0,12; 0,47]	0,1120
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	22/67 (32,8)	19/80 (23,8)	1,57 [0,76; 3,24] [0,61; 4,07]	1,38 [0,82; 2,33] [0,70; 2,74]	0,09 [-0,06; 0,24] [-0,10; 0,28]	0,2228
Quellen: ENDEAR: Dossiers 2017 und 2020. Die SOC "Produktprobleme" wurde in die Analyse nicht aufgenommen, da sie in MedDRA 16.1 noch nicht abgebildet war. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class						

Tabelle 4-148: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusiner-sen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Akne infantil						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT akute respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	11/80 (13,8)	0,57 [0,07; 4,86] [0,03; 9,54]	0,61 [0,09; 4,28] [0,05; 7,91]	-0,05 [-0,23; 0,12] [-0,28; 0,17]	0,6054
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	11/80 (13,8)	0,09 [0,01; 1,58] [0,00; 3,88]	0,10 [0,01; 1,71] [0,00; 4,12]	-0,14 [-0,21; -0,06] [-0,24; -0,04]	0,0256
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	11/80 (13,8)	0,30 [0,04; 2,45] [0,02; 4,75]	0,33 [0,05; 2,42] [0,02; 4,53]	-0,09 [-0,21; 0,02] [-0,24; 0,06]	0,2376
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	11/80 (13,8)	0,19 [0,04; 0,90] [0,03; 1,47]	0,22 [0,05; 0,95] [0,03; 1,50]	-0,11 [-0,19; -0,02] [-0,22; 0,01]	0,0225
PT Alaninaminotransferase erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	9/33 (27,3)	1/80 (1,2)	29,62 [3,57; 245,80] [1,84; 477,88]	21,82 [2,88; 165,43] [1,52; 312,65]	0,26 [0,11; 0,41] [0,06; 0,46]	<0,00 01

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	1/80 (1,2)	23,24 [2,55; 211,82] [1,27; 424,19]	18,18 [2,24; 147,67] [1,16; 285,18]	0,21 [0,04; 0,39] [-0,02; 0,45]	0,0002
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	9/33 (27,3)	0/20 (0,0)	15,90 [0,87; 290,00] [0,35; 722,20]	11,74 [0,72; 191,31] [0,30; 459,89]	0,27 [0,12; 0,42] [0,07; 0,47]	0,0111
CL-303 - CS3A	5/22 (22,7)	0/20 (0,0)	12,89 [0,66; 249,79] [0,26; 634,05]	10,04 [0,59; 170,87] [0,24; 416,30]	0,23 [0,05; 0,40] [-0,00; 0,46]	0,0248
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	14/67 (20,9)	1/100 (1,0)	26,15 [3,35; 204,36] [1,75; 389,91]	20,90 [2,81; 155,18] [1,50; 291,36]	0,20 [0,10; 0,30] [0,07; 0,33]	<0,00 01
PT Aspartataminotransferase erhöht						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	8/33 (24,2)	1/80 (1,2)	25,28 [3,01; 212,08] [1,54; 413,77]	19,39 [2,52; 148,99] [1,33; 282,75]	0,23 [0,08; 0,38] [0,04; 0,42]	<0,00 01
CL-303 - ENDEAR	6/22 (27,3)	1/80 (1,2)	29,62 [3,34; 263,16] [1,68; 522,72]	21,82 [2,77; 171,83] [1,45; 328,64]	0,26 [0,07; 0,45] [0,01; 0,51]	<0,00 01
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	8/33 (24,2)	0/20 (0,0)	13,67 [0,74; 251,08] [0,30; 626,68]	10,50 [0,64; 172,64] [0,26; 416,11]	0,24 [0,10; 0,39] [0,05; 0,43]	0,0179
CL-303 - CS3A	6/22 (27,3)	0/20 (0,0)	16,15 [0,85; 308,15] [0,34; 778,29]	11,87 [0,71; 198,13] [0,29; 479,84]	0,27 [0,09; 0,46] [0,03; 0,52]	0,0127
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	15/67 (22,4)	1/100 (1,0)	28,56 [3,67; 222,25] [1,93; 423,50]	22,39 [3,03; 165,50] [1,62; 310,31]	0,21 [0,11; 0,32] [0,08; 0,35]	<0,00 01
PT Atelektase						
CL-101 - ENDEAR	4/12 (33,3)	18/80 (22,5)	1,72 [0,46; 6,38] [0,31; 9,63]	1,48 [0,60; 3,64] [0,46; 4,82]	0,11 [-0,17; 0,39] [-0,26; 0,48]	0,4145

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	18/80 (22,5)	0,05 [0,00; 0,86] [0,00; 2,11]	0,06 [0,00; 1,04] [0,00; 2,49]	-0,22 [-0,32; -0,13] [-0,35; -0,10]	0,0031
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	18/80 (22,5)	0,16 [0,02; 1,30] [0,01; 2,50]	0,20 [0,03; 1,43] [0,02; 2,65]	-0,18 [-0,31; -0,05] [-0,35; -0,01]	0,0566
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	5/67 (7,5)	18/80 (22,5)	0,28 [0,10; 0,79] [0,07; 1,11]	0,33 [0,13; 0,85] [0,10; 1,14]	-0,15 [-0,26; -0,04] [-0,30; -0,00]	0,0127
PT Atemwegkongestion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Atmung anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	0/80 (0,0)	50,60 [2,67; 957,96] [1,06; 2413,62]	38,74 [2,22; 674,95] [0,91; 1656,75]	0,23 [0,05; 0,40] [-0,00; 0,46]	<0,00 01
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	5/22 (22,7)	0/20 (0,0)	12,89 [0,66; 249,79] [0,26; 634,05]	10,04 [0,59; 170,87] [0,24; 416,30]	0,23 [0,05; 0,40] [-0,00; 0,46]	0,0248
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	5/67 (7,5)	0/100 (0,0)	17,69 [0,96; 325,42] [0,39; 812,57]	16,34 [0,92; 290,67] [0,37; 718,20]	0,07 [0,01; 0,14] [-0,01; 0,16]	0,0057
PT Candida-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Dekubitalgeschwuer						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09]	31,15 [1,58; 612,96]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,65; 2264,93]	[0,62; 1563,18]		
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	0/20 (0,0)	9,76 [0,43; 222,43] [0,16; 594,03]	8,08 [0,42; 155,33] [0,17; 393,29]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Dermatitis atopisch						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	0/20 (0,0)	7,36 [0,36; 151,91] [0,14; 393,29]	6,39 [0,35; 116,57] [0,14; 290,28]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0904

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	0/100 (0,0)	14,24 [0,75; 269,06] [0,30; 677,43]	13,37 [0,73; 244,29] [0,29; 608,71]	0,06 [0,00; 0,12] [-0,01; 0,13]	0,0137
PT Enterovirusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	4/12 (33,3)	0/80 (0,0)	85,24 [4,22; 1722,36] [1,64; 4429,37]	56,08 [3,20; 981,60] [1,30; 2413,01]	0,33 [0,07; 0,60] [-0,02; 0,68]	<0,00 01
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	0/80 (0,0)	11,41 [0,60; 215,86] [0,24; 543,77]	10,72 [0,59; 195,60] [0,24; 487,14]	0,06 [0,00; 0,12] [-0,01; 0,13]	0,0272
PT Fuetterungsstoerung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	0/80 (0,0)	18,48 [0,93; 368,26] [0,36; 942,99]	16,68 [0,89; 314,19] [0,35; 790,41]	0,09 [-0,01; 0,19] [-0,04; 0,22]	0,0065
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	0/20 (0,0)	4,70 [0,23; 95,99] [0,09; 247,59]	4,32 [0,23; 79,59] [0,09; 198,78]	0,09 [-0,01; 0,19] [-0,04; 0,22]	0,1691
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	0/20 (0,0)	7,36 [0,36; 151,91] [0,14; 393,29]	6,39 [0,35; 116,57] [0,14; 290,28]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0904
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	0/100 (0,0)	21,24 [1,18; 383,74] [0,47; 952,69]	19,31 [1,11; 337,15] [0,45; 828,15]	0,09 [0,02; 0,16] [-0,00; 0,18]	0,0024
PT Gamma-Glutamyltransferase erhoecht						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Gastroenteritis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	6/33 (18,2)	0/80 (0,0)	38,05 [2,08; 697,75] [0,83; 1740,41]	30,97 [1,79; 534,57] [0,73; 1308,32]	0,18 [0,05; 0,31] [0,01; 0,35]	<0,00 01
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	6/33 (18,2)	1/20 (5,0)	4,22 [0,47; 37,99] [0,24; 75,76]	3,64 [0,47; 28,05] [0,25; 53,29]	0,13 [-0,03; 0,29] [-0,08; 0,35]	0,1736

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,16; 22,72] [0,07; 49,54]	1,82 [0,18; 18,55] [0,09; 38,50]	0,04 [-0,11; 0,19] [-0,16; 0,24]	0,6115
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	9/67 (13,4)	1/100 (1,0)	15,36 [1,90; 124,36] [0,98; 239,91]	13,43 [1,74; 103,58] [0,92; 196,81]	0,12 [0,04; 0,21] [0,01; 0,23]	0,0009
PT Haematochezie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Herz- und Atemstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	5/80 (6,2)	0,55 [0,03; 10,56] [0,01; 26,73]	0,57 [0,03; 9,65] [0,01; 23,52]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,3758
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	5/80 (6,2)	0,20 [0,01; 3,81] [0,00; 9,55]	0,22 [0,01; 3,81] [0,00; 9,38]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,1436
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	5/80 (6,2)	0,31 [0,02; 5,73] [0,01; 14,40]	0,32 [0,02; 5,58] [0,01; 13,69]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,2315
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	6/100 (6,0)	0,11 [0,01; 1,94] [0,00; 4,83]	0,11 [0,01; 1,99] [0,00; 4,90]	-0,06 [-0,11; -0,01] [-0,12; 0,00]	0,0418
PT Hypertonie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	0/80 (0,0)	24,56 [1,28; 470,19] [0,51; 1188,83]	21,44 [1,19; 387,41] [0,48; 961,88]	0,12 [0,01; 0,23] [-0,03; 0,27]	0,0016
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	4/33 (12,1)	1/20 (5,0)	2,62 [0,27; 25,27] [0,13; 51,52]	2,42 [0,29; 20,19] [0,15; 39,30]	0,07 [-0,08; 0,22] [-0,12; 0,26]	0,3945
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	1/100 (1,0)	7,98 [0,91; 69,95] [0,46; 138,35]	7,46 [0,89; 62,46] [0,46; 121,77]	0,06 [-0,00; 0,13] [-0,02; 0,15]	0,0283
PT Hypertransaminasaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	8/33 (24,2)	0/80 (0,0)	53,67 [2,99; 962,49] [1,21; 2384,16]	40,50 [2,40; 682,12] [0,99; 1656,63]	0,24 [0,10; 0,39] [0,05; 0,43]	<0,00 01

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	8/33 (24,2)	0/20 (0,0)	13,67 [0,74; 251,08] [0,30; 626,68]	10,50 [0,64; 172,64] [0,26; 416,11]	0,24 [0,10; 0,39] [0,05; 0,43]	0,0179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	8/67 (11,9)	0/100 (0,0)	28,71 [1,63; 506,50] [0,66; 1248,11]	25,25 [1,48; 430,25] [0,61; 1048,76]	0,12 [0,04; 0,20] [0,02; 0,22]	0,0004
PT Impetigo						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Infektion der oberen Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	10/12 (83,3)	24/80 (30,0)	11,67 [2,38; 57,31] [1,44; 94,50]	2,78 [1,83; 4,23] [1,60; 4,82]	0,53 [0,30; 0,77] [0,23; 0,84]	0,0004

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	11/33 (33,3)	24/80 (30,0)	1,17 [0,49; 2,78] [0,37; 3,65]	1,11 [0,62; 2,00] [0,51; 2,40]	0,03 [-0,16; 0,22] [-0,22; 0,28]	0,7287
CL-303 - ENDEAR	11/22 (50,0)	24/80 (30,0)	2,33 [0,89; 6,11] [0,66; 8,27]	1,67 [0,98; 2,85] [0,82; 3,37]	0,20 [-0,03; 0,43] [-0,10; 0,50]	0,0816
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	32/67 (47,8)	24/80 (30,0)	2,13 [1,08; 4,20] [0,88; 5,19]	1,59 [1,05; 2,42] [0,92; 2,76]	0,18 [0,02; 0,33] [-0,03; 0,38]	0,0277
PT Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt						
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/20 (15,0)	0,04 [0,00; 0,75] [0,00; 1,93]	0,04 [0,00; 0,82] [0,00; 2,05]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0013
PT Kontusion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	0/80 (0,0)	39,16 [2,02; 759,63] [0,80; 1928,58]	31,70 [1,77; 567,36] [0,72; 1404,54]	0,18 [0,02; 0,34] [-0,03; 0,39]	0,0001
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	4/22 (18,2)	1/20 (5,0)	4,22 [0,43; 41,45] [0,21; 84,97]	3,64 [0,44; 29,87] [0,23; 57,90]	0,13 [-0,06; 0,32] [-0,11; 0,38]	0,1930

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	1/100 (1,0)	7,98 [0,91; 69,95] [0,46; 138,35]	7,46 [0,89; 62,46] [0,46; 121,77]	0,06 [-0,00; 0,13] [-0,02; 0,15]	0,0283
PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhoeht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Nasopharyngitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	15/80 (18,8)	0,17 [0,01; 3,01] [0,00; 7,45]	0,20 [0,01; 3,16] [0,01; 7,51]	-0,19 [-0,27; -0,10] [-0,30; -0,08]	0,1030
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	15/80 (18,8)	0,60 [0,18; 1,96] [0,13; 2,84]	0,65 [0,23; 1,80] [0,17; 2,49]	-0,07 [-0,21; 0,07] [-0,25; 0,12]	0,3937
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	15/80 (18,8)	0,43 [0,09; 2,06] [0,06; 3,36]	0,48 [0,12; 1,96] [0,08; 3,04]	-0,10 [-0,24; 0,05] [-0,29; 0,10]	0,2840
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	8/20 (40,0)	0,06 [0,00; 1,13] [0,00; 2,87]	0,10 [0,01; 1,51] [0,00; 3,61]	-0,40 [-0,61; -0,19] [-0,68; -0,12]	0,0128
CL-302 - CS3A	4/33 (12,1)	8/20 (40,0)	0,21 [0,05; 0,82] [0,03; 1,26]	0,30 [0,10; 0,88] [0,07; 1,23]	-0,28 [-0,52; -0,04] [-0,60; 0,04]	0,0199

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	8/20 (40,0)	0,15 [0,03; 0,83] [0,02; 1,41]	0,23 [0,05; 0,95] [0,03; 1,48]	-0,31 [-0,56; -0,06] [-0,63; 0,01]	0,0203
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	23/100 (23,0)	0,33 [0,13; 0,86] [0,09; 1,16]	0,39 [0,17; 0,91] [0,13; 1,18]	-0,14 [-0,25; -0,03] [-0,28; 0,00]	0,0192
PT Oberschenkelfraktur						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Pectus excavatum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	0/20 (0,0)	7,36 [0,36; 151,91] [0,14; 393,29]	6,39 [0,35; 116,57] [0,14; 290,28]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0904
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Reizbarkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	20/80 (25,0)	1,00 [0,25; 4,06] [0,16; 6,31]	1,00 [0,35; 2,86] [0,25; 3,98]	-0,00 [-0,26; 0,26] [-0,35; 0,35]	1,0000
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	20/80 (25,0)	0,09 [0,01; 0,73] [0,01; 1,39]	0,12 [0,02; 0,87] [0,01; 1,61]	-0,22 [-0,33; -0,11] [-0,37; -0,07]	0,0066

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	20/80 (25,0)	0,30 [0,06; 1,40] [0,04; 2,27]	0,36 [0,09; 1,44] [0,06; 2,21]	-0,16 [-0,31; -0,01] [-0,36; 0,04]	0,1099
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	20/80 (25,0)	0,30 [0,11; 0,79] [0,08; 1,07]	0,36 [0,15; 0,84] [0,12; 1,10]	-0,16 [-0,28; -0,04] [-0,31; -0,01]	0,0114
PT Sturz						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	0/80 (0,0)	59,32 [2,84; 1238,17] [1,09; 3216,85]	43,62 [2,39; 796,44] [0,96; 1984,05]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	<0,0001
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	0/20 (0,0)	15,11 [0,71; 322,61] [0,27; 844,22]	11,31 [0,63; 201,71] [0,26; 498,79]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	0,0208
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Tachypnoe						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	1/20 (5,0)	3,00 [0,29; 31,48] [0,14; 65,90]	2,73 [0,31; 24,14] [0,16; 47,90]	0,09 [-0,09; 0,26] [-0,14; 0,31]	0,3468
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	1/100 (1,0)	7,98 [0,91; 69,95] [0,46; 138,35]	7,46 [0,89; 62,46] [0,46; 121,77]	0,06 [-0,00; 0,13] [-0,02; 0,15]	0,0283
PT Thrombozytopenie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Transaminasen erhöht						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	0/80 (0,0)	59,32 [2,84; 1238,17] [1,09; 3216,85]	43,62 [2,39; 796,44] [0,96; 1984,05]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	<0,00 01

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	0/20 (0,0)	15,11 [0,71; 322,61] [0,27; 844,22]	11,31 [0,63; 201,71] [0,26; 498,79]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	0,0208
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	5/67 (7,5)	0/100 (0,0)	17,69 [0,96; 325,42] [0,39; 812,57]	16,34 [0,92; 290,67] [0,37; 718,20]	0,07 [0,01; 0,14] [-0,01; 0,16]	0,0057
PT Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	0/80 (0,0)	50,60 [2,67; 957,96] [1,06; 2413,62]	38,74 [2,22; 674,95] [0,91; 1656,75]	0,23 [0,05; 0,40] [-0,00; 0,46]	<0,00 01
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	5/22 (22,7)	1/20 (5,0)	5,59 [0,59; 52,73] [0,29; 106,75]	4,55 [0,58; 35,66] [0,30; 68,12]	0,18 [-0,02; 0,38] [-0,08; 0,44]	0,1052
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	6/67 (9,0)	1/100 (1,0)	9,74 [1,14; 82,84] [0,58; 162,33]	8,96 [1,10; 72,71] [0,57; 140,41]	0,08 [0,01; 0,15] [-0,01; 0,17]	0,0122

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Virale Gastroenteritis						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	0/80 (0,0)	118,07 [5,94; 2348,30] [2,32; 6009,13]	68,54 [4,02; 1167,49] [1,65; 2845,51]	0,42 [0,14; 0,70] [0,05; 0,78]	<0,00 01
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	5/12 (41,7)	1/20 (5,0)	13,57 [1,34; 137,45] [0,65; 284,52]	8,33 [1,10; 63,09] [0,58; 119,17]	0,37 [0,07; 0,66] [-0,02; 0,75]	0,0113
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	7/67 (10,4)	1/100 (1,0)	11,55 [1,39; 96,19] [0,71; 187,25]	10,45 [1,32; 82,99] [0,69; 159,15]	0,09 [0,02; 0,17] [-0,01; 0,19]	0,0052
Quellen: ENDEAR: Dossiers 2017 und 2020, clinicaltrials.gov. CS3A: clinicaltrials.gov. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						

Tabelle 4-149: Effektschätzer für „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse nach MedDRA SOC“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	7/80 (8,8)	0,39 [0,02; 7,30] [0,01; 18,31]	0,42 [0,03; 6,85] [0,01; 16,51]	-0,09 [-0,15; -0,03] [-0,17; -0,01]	0,2890
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	7/80 (8,8)	1,44 [0,39; 5,29] [0,26; 7,96]	1,39 [0,43; 4,42] [0,30; 6,36]	0,03 [-0,09; 0,16] [-0,13; 0,20]	0,5842
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	7/80 (8,8)	0,22 [0,01; 3,96] [0,00; 9,86]	0,23 [0,01; 3,96] [0,01; 9,62]	-0,09 [-0,15; -0,03] [-0,17; -0,01]	0,1525
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	7/80 (8,8)	0,66 [0,19; 2,37] [0,12; 3,53]	0,68 [0,21; 2,23] [0,14; 3,24]	-0,03 [-0,11; 0,06] [-0,14; 0,08]	0,5249
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	48/80 (60,0)	0,48 [0,14; 1,63] [0,09; 2,40]	0,69 [0,35; 1,39] [0,28; 1,73]	-0,18 [-0,48; 0,12] [-0,58; 0,21]	0,2333
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	48/80 (60,0)	0,07 [0,02; 0,24] [0,01; 0,35]	0,15 [0,05; 0,45] [0,04; 0,64]	-0,51 [-0,65; -0,36] [-0,70; -0,32]	<0,00 01
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	48/80 (60,0)	0,20 [0,07; 0,58] [0,05; 0,82]	0,38 [0,17; 0,84] [0,13; 1,07]	-0,37 [-0,58; -0,17] [-0,64; -0,10]	0,0020
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	13/67 (19,4)	48/80 (60,0)	0,16 [0,08; 0,34] [0,06; 0,43]	0,32 [0,19; 0,54] [0,16; 0,64]	-0,41 [-0,55; -0,26] [-0,59; -0,22]	<0,00 01
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	6/80 (7,5)	0,46 [0,02; 8,66] [0,01; 21,79]	0,48 [0,03; 8,01] [0,01; 19,41]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,3291
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	6/80 (7,5)	0,80 [0,15; 4,16] [0,09; 7,00]	0,81 [0,17; 3,80] [0,11; 6,18]	-0,01 [-0,11; 0,09] [-0,15; 0,12]	0,7871
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	6/80 (7,5)	0,59 [0,07; 5,15] [0,03; 10,20]	0,61 [0,08; 4,77] [0,04; 9,13]	-0,03 [-0,13; 0,07] [-0,17; 0,11]	0,6291
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	6/80 (7,5)	0,58 [0,14; 2,41] [0,09; 3,76]	0,60 [0,16; 2,30] [0,10; 3,51]	-0,03 [-0,11; 0,05] [-0,13; 0,07]	0,4481
SOC Herzerkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	9/80 (11,2)	0,72 [0,08; 6,23] [0,04; 12,28]	0,74 [0,10; 5,34] [0,06; 9,93]	-0,03 [-0,20; 0,14] [-0,25; 0,20]	0,7634

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	9/80 (11,2)	0,25 [0,03; 2,03] [0,02; 3,93]	0,27 [0,04; 2,04] [0,02; 3,86]	-0,08 [-0,17; 0,01] [-0,20; 0,04]	0,1637
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	9/80 (11,2)	0,38 [0,04; 3,14] [0,02; 6,11]	0,40 [0,05; 3,02] [0,03; 5,68]	-0,07 [-0,18; 0,04] [-0,21; 0,08]	0,3514
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	9/80 (11,2)	0,37 [0,10; 1,43] [0,06; 2,18]	0,40 [0,11; 1,41] [0,08; 2,10]	-0,07 [-0,15; 0,02] [-0,18; 0,04]	0,1366
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
CL-101 - ENDEAR	9/12 (75,0)	47/80 (58,8)	2,11 [0,53; 8,38] [0,34; 12,92]	1,28 [0,88; 1,86] [0,78; 2,09]	0,16 [-0,11; 0,43] [-0,19; 0,51]	0,2848
CL-302 - ENDEAR	14/33 (42,4)	47/80 (58,8)	0,52 [0,23; 1,18] [0,18; 1,52]	0,72 [0,47; 1,12] [0,41; 1,28]	-0,16 [-0,36; 0,04] [-0,43; 0,10]	0,1150
CL-303 - ENDEAR	7/22 (31,8)	47/80 (58,8)	0,33 [0,12; 0,89] [0,09; 1,22]	0,54 [0,29; 1,03] [0,23; 1,25]	-0,27 [-0,49; -0,05] [-0,56; 0,02]	0,0257
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	30/67 (44,8)	47/80 (58,8)	0,57 [0,30; 1,10] [0,24; 1,35]	0,76 [0,55; 1,05] [0,50; 1,17]	-0,14 [-0,30; 0,02] [-0,35; 0,07]	0,0922
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	8/80 (10,0)	0,82 [0,09; 7,19] [0,05; 14,24]	0,83 [0,11; 6,09] [0,06; 11,37]	-0,02 [-0,19; 0,15] [-0,24; 0,21]	0,8570
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	8/80 (10,0)	0,90 [0,22; 3,63] [0,14; 5,62]	0,91 [0,26; 3,22] [0,17; 4,78]	-0,01 [-0,13; 0,11] [-0,16; 0,15]	0,8827
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	8/80 (10,0)	0,90 [0,18; 4,58] [0,11; 7,63]	0,91 [0,21; 3,98] [0,13; 6,32]	-0,01 [-0,15; 0,13] [-0,19; 0,17]	0,8994
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	6/67 (9,0)	8/80 (10,0)	0,89 [0,29; 2,69] [0,21; 3,82]	0,90 [0,33; 2,45] [0,24; 3,37]	-0,01 [-0,11; 0,08] [-0,14; 0,11]	0,8304
SOC Untersuchungen						
CL-101 - ENDEAR	4/12 (33,3)	3/80 (3,8)	12,83 [2,43; 67,81] [1,44; 114,40]	8,89 [2,26; 34,93] [1,47; 53,69]	0,30 [0,03; 0,57] [-0,06; 0,65]	0,0003
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	3/80 (3,8)	1,66 [0,26; 10,40] [0,15; 18,52]	1,62 [0,28; 9,23] [0,16; 15,96]	0,02 [-0,07; 0,11] [-0,10; 0,14]	0,5887

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	3/80 (3,8)	4,05 [0,76; 21,68] [0,45; 36,73]	3,64 [0,79; 16,78] [0,49; 27,13]	0,10 [-0,05; 0,25] [-0,10; 0,30]	0,0824
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	9/67 (13,4)	3/80 (3,8)	3,98 [1,03; 15,37] [0,68; 23,49]	3,58 [1,01; 12,70] [0,68; 18,90]	0,10 [0,01; 0,19] [-0,02; 0,22]	0,0333
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	3/80 (3,8)	5,13 [0,76; 34,55] [0,42; 62,90]	4,44 [0,83; 23,92] [0,49; 40,60]	0,13 [-0,09; 0,34] [-0,15; 0,41]	0,0672
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	3/80 (3,8)	0,79 [0,13; 4,87] [0,07; 8,63]	0,80 [0,14; 4,62] [0,08; 8,04]	-0,01 [-0,07; 0,05] [-0,08; 0,07]	0,7995
Quelle: ENDEAR: Nusinersen-Dossier 2020 Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA Systemorganklasse						

Tabelle 4-150: Effektschätzer für „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT akute respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	11/80 (13,8)	0,24 [0,01; 4,37] [0,01; 10,85]	0,27 [0,02; 4,32] [0,01; 10,33]	-0,14 [-0,21; -0,06] [-0,24; -0,04]	0,1734

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	11/80 (13,8)	0,09 [0,01; 1,58] [0,00; 3,88]	0,10 [0,01; 1,71] [0,00; 4,12]	-0,14 [-0,21; -0,06] [-0,24; -0,04]	0,0256
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	11/80 (13,8)	0,30 [0,04; 2,45] [0,02; 4,75]	0,33 [0,05; 2,42] [0,02; 4,53]	-0,09 [-0,21; 0,02] [-0,24; 0,06]	0,2376
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	6/20 (30,0)	0,09 [0,00; 1,75] [0,00; 4,45]	0,12 [0,01; 2,03] [0,00; 4,87]	-0,30 [-0,50; -0,10] [-0,56; -0,04]	0,0383
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	6/20 (30,0)	0,03 [0,00; 0,63] [0,00; 1,59]	0,05 [0,00; 0,80] [0,00; 1,95]	-0,30 [-0,50; -0,10] [-0,56; -0,04]	0,0009
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	6/20 (30,0)	0,11 [0,01; 1,03] [0,01; 2,06]	0,15 [0,02; 1,15] [0,01; 2,18]	-0,25 [-0,47; -0,04] [-0,54; 0,03]	0,0289
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	17/100 (17,0)	0,07 [0,01; 0,57] [0,01; 1,08]	0,09 [0,01; 0,64] [0,01; 1,20]	-0,16 [-0,23; -0,08] [-0,26; -0,05]	0,0016
PT Atelektase						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	14/80 (17,5)	0,43 [0,05; 3,59] [0,03; 7,01]	0,48 [0,07; 3,30] [0,04; 6,06]	-0,09 [-0,27; 0,09] [-0,32; 0,14]	0,4253
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	14/80 (17,5)	0,07 [0,00; 1,18] [0,00; 2,90]	0,08 [0,01; 1,34] [0,00; 3,22]	-0,17 [-0,26; -0,09] [-0,28; -0,07]	0,0106
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	14/80 (17,5)	0,22 [0,03; 1,81] [0,01; 3,49]	0,26 [0,04; 1,87] [0,02; 3,47]	-0,13 [-0,25; -0,01] [-0,29; 0,03]	0,1305
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	16/100 (16,0)	0,16 [0,04; 0,73] [0,02; 1,17]	0,19 [0,04; 0,79] [0,03; 1,23]	-0,13 [-0,21; -0,05] [-0,24; -0,02]	0,0080
PT Atemnot						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	21/80 (26,2)	0,56 [0,11; 2,78] [0,07; 4,59]	0,63 [0,17; 2,37] [0,11; 3,59]	-0,10 [-0,33; 0,14] [-0,40; 0,21]	0,4771
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	21/80 (26,2)	0,09 [0,01; 0,68] [0,01; 1,30]	0,12 [0,02; 0,82] [0,01; 1,53]	-0,23 [-0,34; -0,12] [-0,38; -0,08]	0,0048
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	21/80 (26,2)	0,62 [0,19; 2,06] [0,13; 2,99]	0,69 [0,27; 1,81] [0,20; 2,44]	-0,08 [-0,27; 0,11] [-0,33; 0,17]	0,4382
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	8/20 (40,0)	0,30 [0,05; 1,75] [0,03; 3,04]	0,42 [0,11; 1,65] [0,07; 2,54]	-0,23 [-0,53; 0,07] [-0,63; 0,16]	0,1748
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	8/20 (40,0)	0,05 [0,01; 0,42] [0,00; 0,82]	0,08 [0,01; 0,56] [0,01; 1,05]	-0,37 [-0,59; -0,15] [-0,66; -0,08]	0,0006
CL-303 - CS3A	4/22 (18,2)	8/20 (40,0)	0,33 [0,08; 1,36] [0,05; 2,11]	0,45 [0,16; 1,28] [0,12; 1,77]	-0,22 [-0,49; 0,05] [-0,57; 0,13]	0,1225
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	7/67 (10,4)	29/100 (29,0)	0,29 [0,12; 0,70] [0,09; 0,92]	0,36 [0,17; 0,77] [0,13; 0,98]	-0,19 [-0,30; -0,07] [-0,34; -0,03]	0,0044
PT Fuetterungsstoerung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/100 (0,0)	10,91 [0,55; 214,66] [0,22; 547,47]	10,40 [0,55; 198,09] [0,22; 500,09]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0333
PT Gastroenteritis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	0/80 (0,0)	18,48 [0,93; 368,26] [0,36; 942,99]	16,68 [0,89; 314,19] [0,35; 790,41]	0,09 [-0,01; 0,19] [-0,04; 0,22]	0,0065
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	0/20 (0,0)	4,70 [0,23; 95,99] [0,09; 247,59]	4,32 [0,23; 79,59] [0,09; 198,78]	0,09 [-0,01; 0,19] [-0,04; 0,22]	0,1691
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	4/67 (6,0)	0/100 (0,0)	14,24 [0,75; 269,06] [0,30; 677,43]	13,37 [0,73; 244,29] [0,29; 608,71]	0,06 [0,00; 0,12] [-0,01; 0,13]	0,0137
PT Herz- und Atemstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	5/80 (6,2)	0,55 [0,03; 10,56] [0,01; 26,73]	0,57 [0,03; 9,65] [0,01; 23,52]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,3758
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	5/80 (6,2)	0,20 [0,01; 3,81] [0,00; 9,55]	0,22 [0,01; 3,81] [0,00; 9,38]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,1436
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	5/80 (6,2)	0,31 [0,02; 5,73] [0,01; 14,40]	0,32 [0,02; 5,58] [0,01; 13,69]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,2315
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	6/100 (6,0)	0,11 [0,01; 1,94] [0,00; 4,83]	0,11 [0,01; 1,99] [0,00; 4,90]	-0,06 [-0,11; -0,01] [-0,12; 0,00]	0,0418
PT respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	20/80 (25,0)	0,12 [0,01; 2,08] [0,00; 5,14]	0,15 [0,01; 2,36] [0,00; 5,59]	-0,25 [-0,34; -0,16] [-0,37; -0,13]	0,0515
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	20/80 (25,0)	0,09 [0,01; 0,73] [0,01; 1,39]	0,12 [0,02; 0,87] [0,01; 1,61]	-0,22 [-0,33; -0,11] [-0,37; -0,07]	0,0066
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	20/80 (25,0)	0,30 [0,06; 1,40] [0,04; 2,27]	0,36 [0,09; 1,44] [0,06; 2,21]	-0,16 [-0,31; -0,01] [-0,36; 0,04]	0,1099
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,11 [0,01; 2,24] [0,00; 5,73]	0,15 [0,01; 2,44] [0,00; 5,91]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0635
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	5/20 (25,0)	0,09 [0,01; 0,87] [0,00; 1,76]	0,12 [0,02; 0,96] [0,01; 1,85]	-0,22 [-0,42; -0,02] [-0,48; 0,04]	0,0154
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	5/20 (25,0)	0,30 [0,05; 1,76] [0,03; 3,08]	0,36 [0,08; 1,67] [0,05; 2,69]	-0,16 [-0,38; 0,07] [-0,45; 0,14]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	25/100 (25,0)	0,14 [0,04; 0,49] [0,03; 0,72]	0,18 [0,06; 0,57] [0,04; 0,82]	-0,21 [-0,30; -0,11] [-0,33; -0,08]	0,0005
PT Virale Pneumonie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	6/80 (7,5)	1,12 [0,12; 10,22] [0,06; 20,46]	1,11 [0,15; 8,44] [0,08; 15,97]	0,01 [-0,16; 0,18] [-0,21; 0,23]	0,9196
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	6/80 (7,5)	0,17 [0,01; 3,13] [0,00; 7,79]	0,18 [0,01; 3,16] [0,00; 7,74]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1075
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	6/80 (7,5)	0,25 [0,01; 4,70] [0,01; 11,74]	0,27 [0,02; 4,63] [0,01; 11,30]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1877
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	3/20 (15,0)	0,52 [0,05; 5,60] [0,02; 11,86]	0,56 [0,06; 4,76] [0,03; 9,34]	-0,07 [-0,29; 0,15] [-0,36; 0,22]	0,5869

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	9/100 (9,0)	0,15 [0,02; 1,24] [0,01; 2,39]	0,17 [0,02; 1,28] [0,01; 2,43]	-0,08 [-0,14; -0,01] [-0,16; 0,01]	0,0457
Quelle: ENDEAR: Nusinersen-Dossiers 2017 und 2020, clinicaltrials.gov. CS3A: clinicaltrials.gov. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Zusammenfassung zur Sicherheit

Insgesamt zeigt sich in dem Vergleich der vorliegenden unerwünschten Ereignisse eine vergleichbare Sicherheit der Behandlungen mit Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen. Die Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert, da im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Studien neben möglichen Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die ein Ereignis der Grunderkrankung darstellen und / oder eine Nebenwirkung darstellen können. Die bekannten und reversiblen Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie und eine Erhöhung der Transaminasen, der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec zeigen sich auch in den Ergebnissen des indirekten Vergleichs. Insgesamt wird jedoch nicht von einem höheren Schaden ausgegangen, da die Erhöhung der Leberenzyme und die aufgetretenen Thrombozytopenien nicht zu klinischen Symptomen führten, die Erhöhung der Leberenzyme mit einer Prednisolon-Behandlung reversibel waren und der langfristige und positive Nutzen der Behandlung überwiegt. Des Weiteren handelt es sich bei der Nusinersen-Behandlung um eine chronische, invasive Therapie in der alle 4 Monate eine erneute intrathekale Verabreichung mittels Lumbalpunktion von Nusinersen notwendig ist. Die Patienten werden bei der Behandlung sediert, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert ist [16]. Die Behandlung mit Nusinersen ist mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Faktoren werden nicht unter den unerwünschten Ereignissen erfasst, jedoch stellen diese Ereignisse einen erheblichen Nachteil für die Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec dar. Dies spiegelt sich auch in einer erheblich

höheren Rate an Hospitalisierungen unter der Behandlung von Nusinersen wider (s. Tabelle 4-161)

Die Studie CL-303 wurde an 12 unterschiedlichen Zentren in den USA durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Die Studie CL-101 wurde in einem Studienzentrum mit großer Expertise in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie in den USA (Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio) durchgeführt. Die Studie CL-302 wurde an 10 unterschiedlichen Zentren in Europa durchgeführt. Alle teilnehmenden Prüfarzte hatten Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SMA. Sowohl in den USA, anderen europäischen Ländern als auch in Deutschland ist der Behandlungsstandard hoch. Experten aus beiden Ländern waren an der Erstellung der aktuellen Behandlungsempfehlungen [33, 53] beteiligt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist für beide Studien gegeben. Auch für die Ergebnisse der Nusinersen-Gruppe der Studien ENDEAR und CS3A wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen [23].

4.3.2.3.3.7.3 Ergebnisse aus laufenden und abgeschlossenen Studien, für die noch keine abschließenden Daten vorliegen (LT-001 und CL-304)

Tabelle 4-151: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit“ – Laufende und abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die noch keine abschließenden Ergebnisse vorliegen

Studie	Operationalisierung
LT-001, CL-304	Alle unerwünschten Ereignisse wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienvsiste besammelt. TEAE („treatment-emergent adverse events“) waren definiert als solche, die nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec bis zu 30 Tage nach der letzten Studienvsiste auftraten. Wenn nicht explizit angegeben, handelt es sich bei den dargestellten unerwünschten Ereignissen um TEAE. Bei unerwünschten Ereignissen nach Schweregrad wird zwischen schwerwiegenden (SUE, „serious adverse events“) und schweren (CTCAE Grad 3 und 4) differenziert. In LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, Auftreten neuer neurologischer oder autoimmuner Erkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert. In der Studie CL-304 waren unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse solche, die auf Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, kardiale unerwünschte Ereignisse, sowie auf eine Ganglionopathie hinweisen können.

LT-001

Tabelle 4-152: Mittlere Zeit seit Behandlung der Patienten zum 11. Juni 2020 in LT-001

LT-001	Kohorte 2 N = 10	Kohorte 1 N = 3	Gesamt N = 13
Zeit seit Behandlung (Mittelwert)			
Monate (Min – Max)	59,76 (54,6 – 67,3)	71,42 (69,6 – 74,1)	62,45 (54,6 – 74,1)
Jahre (Min – Max)	5,0 (4,6 – 5,6)	6,0 (5,8 – 6,2)	5,2 (4,6 – 6,2)

Von Beginn der Langzeitstudie bis zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 sind in Kohorte 2 bei 70 % der Patienten (7 von 10) unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Für keines der beobachteten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. Keiner der Patienten ist verstorben. Für diese Patienten waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bereits im September 2018 aufgetreten. Die beobachteten SUE, die bei mehr als 1 Patienten auftraten, waren Pneumonie, Bronchiolitis, Dehydratation, akutes Atemversagen und Atemnot. Keines dieser SUE wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Kohorte 2 sind in Tabelle 4-154 nach SOC (system organ class) und PT (preferred term) gelistet.

Tabelle 4-153: Unerwünschte Ereignisse in LT-001 bis zum 11. Juni 2020 (Übersicht)

Studie LT-001 11. Juni 2020	Patienten mit Ereignis (%)	
	N = 13 (alle Patienten)	N = 10 (Kohorte 2)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	8 (61,5)	7 (70,0)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	0	0
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder höher)	8 (61,5)	7 (70,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8 (61,5)	7 (70,0)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0	0
Anzahl an Todesfällen	0	0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Tabelle 4-154: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie LT-001, Kohorte 2 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen

Studie LT-001, Kohorte 2 11. Juni 2020	Patienten mit Ereignis, n (%) N = 10
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
Insgesamt	7 (70 %)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (10,0)
Pneumotosis intestinalis	1 (10,0)
Erbrechen	1 (10,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (60,0)
Bronchiolitis	2 (20,0)
Bronchitis	1 (10,0)
Gastroenteritis	1 (10,0)
Virale Gastroenteritis	1 (10,0)
Osteomyelitis	1 (10,0)
Pneumonie	3 (30,0)
Bakterielle Pneumonie	1 (10,0)
Virale Pneumonie	1 (10,0)
Harnwegsinfektion	1 (10,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (10,0)
Wunde	1 (10,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (40,0)
Dehydration	3 (30,0)
Hypoglykämie	1 (10,0)
Ketoazidose	1 (10,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (10,0)
Skoliose	1 (10,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (30,0)
Akutes Atemversagen	3 (30,0)
Dyspnoe	1 (10,0)
Atemnot	1 (10,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (10,0)
Dekubitalgeschwür	1 (10,0)
SOC = Systemorganklasse (system organ class); SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Studie LT-001 nicht berichtet.

CL-304

Tabelle 4-155: Unerwünschte Ereignisse in der Studie CL-304 bis zum 11. Juni 2020

Studie CL-304 Stand: 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	30 (100)
Unerwünschtes Ereignis mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec	17 (56,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	6 (20,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	7 (23,3)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	0
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE = schwerwiegende unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Tabelle 4-156: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 Patienten aufgetreten sind, Studie CL-304 – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 Datenschnitt 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis n (%)
Insgesamt mind. 1 UE	30 (100,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Obstipation	5 (16,7)
Diarrhö	5 (16,7)
Erbrechen	5 (16,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	6 (20,0)
Zahnen	6 (20,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	12 (40,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	10 (33,3)
Virale Infektion der oberen Atemwege	5 (16,7)
Nasopharyngitis	5 (16,7)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Kein Patient hatte ein unerwünschtes Ereignis, das einen Studienabbruch oder den Tod zur Folge hatte. Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung nicht ausgeschlossen wurde, sind in der folgenden Tabelle 4-157 gelistet. Keine der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hatte einen möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren Zusammenhang mit der Onasemnogen-Abeparvovec Behandlung.

Tabelle 4-157: Unerwünschte Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 Datenschnitt 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis n (%)
Insgesamt	17 (56,7)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	1 (3,3)
SOC Endokrine Erkrankungen	
Cushingoid	1 (3,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	4 (13,3)
Verstopfung	1 (3,3)
Diarrhö	1 (3,3)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	3 (10,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	1 (3,3)
SOC Untersuchungen	
Erhöhung der Transaminasen	3 (10,0)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (3,3)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	1 (3,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (3,3)
Thrombozytenzahl erhöht	2 (6,7)
Erhöhtes Troponin	3 (10,0)
Erhöhung des Leberfunktionstests	2 (6,7)
Leberenzyme erhöht	3 (10,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	3 (10,0)
SOC = Systemorganklasse (system organ class)	

Tabelle 4-158: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus SOC-Ebene in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis n (%)
Insgesamt	7 (23,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (3,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (10,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (3,3)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (3,3)
SOC = Systemorganklasse (system organ class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind Ereignisse, die ein besonderes Risiko bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec darstellen könnten. Die Ereignisse beziehen sich auf die folgenden potenziellen Risiken:

- Hepatotoxizität
- Thrombozytopenie
- Kardiale unerwünschte Ereignisse
- Sensorische Störungen, die ein Hinweis auf eine Ganglionopathie sein könnten

Tabelle 4-159: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie CL-304 (Datenschnitt 11. Juni 2020) – weitere Untersuchungen

Studie CL-304 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis (%)
Unerwünschte Ereignisse aus dem Bereich Hepatotoxizität	8 (26,7)
Erhöhung der Transaminasen	3 (10,0)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (3,3)
Leberfunktionstest erhöht	2 (6,7)
Leberenzyme erhöht	3 (10,0)
Unerwünschte Ereignisse aus dem Bereich Thrombozytopenie	5 (16,7)

Studie CL-304 11. Juni 2020	CL-304 N = 30
	Patienten mit Ereignis (%)
Thrombozytopenie	1 (3,3)
Blauer Fleck an der Gefäßpunkturnstelle	1 (3,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (3,3)
Haematemesis	1 (3,3)
Kontusion	1 (3,3)
Kardiale unerwünschte Ereignisse	4 (13,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (3,3)
Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain Typ im Blut erhöht	1 (3,3)
Troponin erhöht	3 (10,0)
Ereignisse mit dem Potenzial sensorische Störungen anzuzeigen, die auf eine Ganglionopathie hinweisen	3 (10,0)
Areflexie	2 (6,7)
Hyporeflexie	1 (3,3)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.8 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.**

Subgruppenanalysen wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, nicht durchgeführt. Der Vollständigkeit halber wurden für die Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter bei Diagnose und Krankheitsdauer die Subgruppen deskriptiv für die abgeschlossenen Studien CL-101, CL-302 und CL-303 (zusammengefasst) in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-160: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle(n)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT herangezogen werden	
CL-101	• Studienbericht [139] • Studienprotokoll [144] • Publikationen (Mendell et al. 2017 [61], Al-Zaidy et al. 2019 [60], Al-Zaidy et al. 2019b [62], Dabbous et al. 2019 [63], Lowes et al. 2019 [59])
CL-303	• Studienbericht [140] • Studienprotokoll [145]
CL-302	• Studienbericht [141] • Studienprotokoll [146]
Laufende Studien (inkl. Studien ohne abschließenden klinischen Studienbericht) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend berichtete, nicht vergleichende Studien)	
LT-001	• Studienprotokoll [147] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [148]
CL-304	• Studienprotokoll [149] • Unterlagen für die Zulassungsbehörde (CTD-Abschnitte, Efficacy- und Safety-Update-Reports) [148]
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen werden	
ENDEAR/SHINE (Nusinersen-Gruppe)	• NICE (ID 1069) 2018 [7] • Modul 4A.4 des Nutzendossiers von Biogen (2020) [5, 6]
ENDEAR (Nusinersen-Gruppe)	• Publikationen (Finkel et al. 2017 [41], Darras et al. 2019 [65]) • Nutzenbewertungsverfahren: Modul 4 des Nutzendossiers von Biogen (2017) [2], Modul 4.A.1 des Nutzendossiers von Biogen (2020) [3, 4], Nutzenbewertung zu Nusinersen [23], Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (Nutzenbewertung von Nusinersen) [17]) • Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie [142] • Studienregistereintrag clinicaltrials.gov [95, 96]
CS3A	• Publikationen (Finkel et al. 2016 [64], Darras et al. 2019 [65]) • Studienregistereinträge [8, 106]
CS3A/SHINE	• Modul 4A.4 des Nutzendossiers von Biogen (2020) [5, 6]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Dies Aussagekraft bestehender Nachweise ist abhängig von der Art der durchgeführten Studien, der Qualität der durchgeführten Studien, der Art der erhobenen Endpunkte sowie der Stärke des beobachteten Effektes.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe herangezogen. Von den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind zum Stand der Dossiereinreichung drei Studien bereits abgeschlossen (CL-303, CL-101 und CL-302). Für die laufenden Studien CL-304 (ausschließlich Kohorte 1 im Januar 2021 abgeschlossen) und LT-001 liegen Interimsergebnisse vor, welche nicht vergleichend auf Einzelstudienebene dargestellt werden. Bei allen genannten Studien handelt es sich um prospektiv geplante Studien ohne Kontrollgruppe (einarmig). Damit handelt es sich gemäß der Einstufung in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Abs. 6 Satz 3 um Evidenz der Stufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) [13].

Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine durch den pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte RCT vor und auch im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten keine relevanten RCT identifiziert werden. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder ein indirekter Vergleich über einen Brückenkompator (indirekter Vergleich auf Basis von RCT) nicht möglich. Der Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec in der Patientenpopulation A gegenüber Nusinersen wurde daher auf Basis eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme bewertet, da dies die bestmögliche Evidenz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung darstellt. Im Rahmen der Literaturrecherche wurden mehrere Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec und mit Nusinersen identifiziert, jedoch ergab sich bei Prüfung der Vergleichbarkeit der Studien, dass ausschließlich für Patienten mit SMA Typ 1 ausreichend ähnliche Studien vorliegen, für die ein indirekter Vergleich berechnet werden konnte. Aus diesem Grund wurde der indirekte Vergleich der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 und den für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE publizierten Ergebnissen dargestellt. Für die präsymptomatischen Patienten liegen noch keine abgeschlossenen Studiendaten mit finalen und qualitätsgesicherten Ergebnissen zu Onasemnogen-Abeparvovec vor (laufende Studie CL-304, ausschließlich Kohorte 1 abgeschlossen (Januar 2021)) und die Vergleichbarkeit mit der Studie NURTURE (präsymptomatische, Nusinersen-behandelte Patienten) ist eingeschränkt. Auf einen Vergleich der Studien auf Basis von Zwischenergebnissen der Studie CL-304 mit Ergebnissen der Studie NURTURE wird auf Grund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten und einer notwendigen längeren Beobachtungsdauer bei z.B. der Erfassung von motorischen Meilensteinen verzichtet. Die Zwischenergebnisse der Studie CL-304 werden ergänzend berichtet.

Der indirekte Vergleich einzelner Studienarme zeigt verschiedene Limitationen auf, jedoch kann bei Vorliegen eines sogenannten „dramatischen Effektes“ solch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden [18, 19]. Nach Einschätzung des IQWiG und des G-BA liegt ein dramatischer Effekt, der nicht mehr allein durch Störgrößen

erklärbar ist, bei einem Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10 vor, d. h. wenn der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, unterhalb von 0,2 bis 0,1 liegt [10, 11].

Diese Voraussetzungen sind für die Bewertung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt. Die Studien CL-303, CL-302 und CL-101 wurden für den vorgelegten indirekten Vergleich auf Einzelstudienbene und auf Grund von geringen Fallzahlen und einer hohen Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patienten auch zusammengefasst (gepoolt) dargestellt. Die Studien zeigen leichte Unterschiede in den Einschlusskriterien (CL-303, CL-302: zusätzlich Patienten mit einer *SMN2*-Kopie und Patienten mit der modifizierenden Mutation c.859G>C im *SMN2*-Gen; CL-303: zusätzlich präsymptomatische Patienten), die zum Einschluss unterschiedlicher Patientenkollektive hätten führen können, tatsächlich wurde jedoch in die Studien CL-303 und CL-302 kein Patient mit mindestens einem der genannten abweichenden Charakteristika eingeschlossen. Daher ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen gegeben. Die ENDEAR/SHINE-Population (Nusinersen-Behandlung in beiden Studien) sowie die CS3A/SHINE-Population zeigt eine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen, die einen Vergleich der Ergebnisse der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 mit den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE zulässt. Im März 2020 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens ein indirekter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei der EMA eingereicht (indirekter Vergleich von CL-101 mit ENDEAR und CS3A). Das *Committee for Orphan Medicinal Products* sieht auf Basis dieses indirekten Vergleichs einzelner Studienarme einen klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec [150].

Die Aussagesicherheit des im Dossier vorgelegten Vergleichs ist dabei auf Ebene der einzelnen Endpunkte unterschiedlich: In Bezug auf das ereignisfreie Überleben, die Gesamtmortalität und den Bedarf an dauerhafter Beatmung können Aussagen relativ hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden, da die Endpunkterhebungen unabhängig von subjektiven Einschätzungen sind und der natürliche Verlauf sehr gut dokumentiert ist. In Bezug auf die motorische Funktion (CHOP-INTEND-Wert) erfolgte in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sowohl eine Erhebung im Studienzentrum als auch eine Bestätigung der Ergebnisse durch unabhängige Reviewer nach Zusendung von Videomaterial, wodurch eine hohe Ergebnissicherheit erreicht wird. Auch für diesen Endpunkt gibt es belastbare Daten zur Behandlung mit Nusinersen [17].

Die Aussagekraft der Analysen zu unerwünschten Ereignissen ist aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vielzahl der damit verbundenen Komplikationen eingeschränkt, sodass sich in Bezug auf Sicherheit/Verträglichkeit grundsätzlich eine geringere Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt. Auch in Bezug auf Hospitalisierungen ist aufgrund fehlender prädefinierter Kriterien, bei welchen Ereignissen eine stationäre Aufnahme erfolgt, sowie zusätzlich möglichen länderspezifischen Unterschieden die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Insgesamt erlaubt die vorliegende Datenbasis die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von 5q-assoziiierter SMA zugelassen bei Patienten, die eine biallelische Deletion des *SMN1*-Gens aufweisen und entweder eine klinische Diagnose SMA Typ 1 haben oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien sind Patienten, die vom Phänotyp in der Regel SMA Typ 1 (1 oder 2 *SMN2*-Kopien) oder Typ 2 (3 *SMN2*-Kopien entsprechen). SMA Typ 1 ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglings- und Kleinkindalter [61]. Die Lebenserwartung im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ist mit < 2 Jahren sehr niedrig und die Symptomatik sehr schwer (s. Modul 3.2.1). Der schwere Verlauf der Erkrankung ist gut dokumentiert. Erst seit 2017 gibt es mit Nusinersen die erste nicht rein supportive Therapie zur Behandlung der SMA Typ 1, die bei einem Teil der Patienten eine deutliche Verbesserung bewirkt. Die wirksame Dosis ist erst nach ca. 2 Monaten erreicht, die Behandlung mit Nusinersen erfordert entsprechend zu Therapiebeginn 4 Aufsättigungsdosen (intrathekal) [16]. An diese initiale Behandlungsphase schließt sich aufgrund des kontinuierlichen Abbaus der mRNA dauerhaft alle 4 Monate eine erneute intrathekale Therapie an [16]. Trotz des erheblichen Therapiefortschritts, den Nusinersen darstellt, bleibt aufgrund dieser hoch belastenden, invasiven therapeutischen Intervention ein

hoher therapeutischer Bedarf nach einem weniger invasiven Arzneimittel, das eine anhaltende Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und dadurch Verlängerung des Überlebens bei adäquater Entwicklung ermöglicht, bestehen (s. Modul 3.2.2).

Mit Onasemnogen-Abeparvovec ist nun die erste Gentherapie zur Behandlung der SMA zugelassen worden, die an der genetischen Grundursache der SMA ansetzt. Durch die Bereitstellung eines stabilen, funktionellen *SMN1*-Gens wird die kontinuierliche *SMN*-Proteinexpression nach Applikation rasch und dauerhaft wiederhergestellt. Der deterministische Verlauf der Erkrankung wird durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in dramatischer Weise verändert. Zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Mio. €-Umsatzgrenze in den letzten 12 Kalendermonaten liegen mit den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 drei abgeschlossene Studien mit finalem klinischen Studienbericht vor, die Patienten mit SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien, Symptombeginn in einem Alter < 6 Monate) untersuchen. Die Ergebnisse werden durch Daten der laufenden Studie CL-304 (Kohorte 1 abgeschlossen; Kohorte 2 laufend) bestätigt. In die Studie CL-304 wurden in Kohorte 2 auch Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien eingeschlossen, die im bisherigen Verlauf der Studie eine alterstypische Entwicklung zeigen (Tabelle 4-162). Im Folgenden werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Onasemnogen-Abeparvovec (CL-303, CL-302 und CL-101 (gepoolt)) mit Nusinersen (ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE (gepoolt)) zu patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 4-161) im Einzelnen diskutiert und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens begründet. Alle eingeschlossenen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec (CL-101, die Phase-III-Studien) werden in Ländern mit hohem Versorgungsstandard durchgeführt (USA und/oder Europa), die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch die für den Vergleich mit Nusinersen herangezogenen Studienergebnisse (ENDEAR/SHINE, CS3A/SHINE) werden als für den deutschen Versorgungskontext relevant angesehen [23].

Mortalität

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen. Ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben ohne dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der koprimary Endpunkte der Studie CL-303. In der Studie CL-303 waren insgesamt 90,9 % (20 von 22 Patienten, Tabelle 4-51) in einem Alter von 14 Monaten und darüber hinaus bis zu einem Alter von 18 Monaten noch am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. In der Studie CL-302 verstarb ein Patient im Alter von 6,9 Monaten. Zum Studienende lebten 31 Patienten (ITT-Population) und waren frei von dauerhafter Beatmung. In der Studie CL-101 überlebten alle Patienten (Kohorte 1 und bewertungsrelevante Kohorte 2) bis zu einem Alter von 18 Monaten und auch am Studienende (24 Monate nach Gentransfer) waren alle Patienten am Leben und ohne dauerhafte Beatmung.

Im indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen zeigt sich im ereignisfreien Überleben, trotz einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec (der Endpunkt ist in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 aufgrund

strengerer Kriterien früher erreicht, s. 4.2.5.2.2.1, [11]), ein Effekt in einer Größenordnung, dass er nicht mehr allein durch Störgrößen zu erklären ist (sogenannter „dramatischer Effekt“). In der Behandlungsgruppe mit Onasemnogen-Abeparvovec sind statistisch signifikant weniger Patienten verstorben oder dauerhaft beatmet als in der Behandlungsgruppe mit Nusinersen (HR = 0,08 [95 % KI: 0,02 – 0,26; 99 % KI: 0,02 – 0,37]). Der Effekt liegt mit einem Hazard Ratio von < 0,2 in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts [10, 11]. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit war auf Grund zu weniger Ereignisse in den Studien CL-303, CL-302, CL-101 und der Studie CS3A/SHINE nicht erreicht. In der Studie ENDEAR/SHINE liegt das mediane ereignisfreie Überleben bei 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen für Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt werden [5]. In den beiden Komponenten Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, der ebenfalls im Bereich eines dramatischen Effektes liegt (Gesamtmortalität: HR = 0,14 [95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97]; Dauerhafte Beatmung: HR = 0,05 [95 % KI: 0,01 – 0,34; 99 % KI: 0,00 – 0,63]). Das Ereignis dauerhafte Beatmung steht bei der SMA Typ 1 mit dem Ereignis Tod auf einer vergleichbaren Stufe [12]. Dauerhafte Beatmung stellt eine große Belastung für Patienten und die betroffenen Familien dar, gerade dann, wenn invasive Maßnahmen erforderlich werden. Es ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Beatmung auf Wunsch der Patienten/Familien nur dann erfolgt, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht, d. h. dann, wenn der Verzicht auf diese Maßnahmen ein unmittelbares Sterberisiko darstellt.

Das Ausmaß der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und damit nach AM-NutzenV in der Kategorie Mortalität einem **erheblichen Zusatznutzen** [13].

Morbidität

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303, CL-302 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motoneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Für das Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, freies Sitzen, freies Gehen) sind Ergebnisse der Behandlungsgruppe, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, publiziert. Außerdem sind Ergebnisse zur Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes und CHOP-INTEND-Responder (Veränderung von ≥ 4 Punkten) für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE publiziert.

Der indirekte Vergleich zeigt für die Zeitpunkte 18 und 24 Monate einen statistisch signifikanten Vorteil im Erreichen des motorischen Meilensteins „freies Sitzen“ (18 Monate: RR = 1,77, p-Wert = 0,0387; 24 Monate: RR = 2,25, p-Wert = 0,0308). Für das Erreichen der Kopfkontrolle zeigt sich im indirekten Vergleich der gepoolten Studien (CL-303 und CL-302; Zeitpunkt des Erreichens liegt für die Studie CL-101 nicht vor) ein signifikanter Vorteil für

Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden zu allen Messzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate; Tabelle 4-77). Insgesamt hatten zum Zeitpunkt 24 Monate 4 Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec laufen gelernt, wohingegen kein Patient unter Nusinersen (ENDEAR/SHINE) laufen gelernt hatte.

Diese beträchtliche Verbesserung in dem Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich auch für die Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes zu Baseline. Es zeigt sich eine Mittelwertdifferenz zugunsten von Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (24 Monate: Mittelwertdifferenz = 13,90; 95 % KI: 8,24 – 19,56; 99 % KI: 6,46 – 21,34). Diese positive Mittelwertdifferenz des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zeigt sich zu allen Zeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate, Tabelle 4-117). Insgesamt haben in den Studien CL-303 und CL-101 alle Patienten eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes um mindestens 4 Punkte erreicht. In der Studie CL-302 haben diese Verbesserung 90,6 % der Patienten erreicht. Wohingegen in den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE dies zu 24 Monaten nur 55,5 % der Patienten erreicht hatten (RR = 1,72, p-Wert < 0,0001; Tabelle 4-113).

Eine durch die Erkrankung bedingte mangelnde motorische Entwicklung und das damit fehlende Erreichen motorischer Meilensteine, wie freies Sitzen, stellen für die Patienten schwerwiegende Symptome dar. Somit ist eine Verbesserung insbesondere im Erreichen motorischer Meilensteine als deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen zu werten.

Der Vorteil einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung unter Nusinersen im Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle und freies Sitzen) sowie eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar [13]. Auf Grund der bestehenden Limitationen eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme wird der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität als **nicht quantifizierbar mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** eingestuft.

Weitere Endpunkte in der Kategorie Morbidität (z.B. Gedeihfähigkeit, Ernährungsunterstützung, Bayley Scale) konnten im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, da keine Ergebnisse für vergleichbare Nusinersen-Patienten publiziert sind. Jedoch zeigt Onasemnogen auch in diesen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität eine sehr gute Wirksamkeit [14]. Auch in der Studie CL-304 benötigte keiner der präsymptomatischen Patienten zum Datenschnitt Juni 2020 eine Ernährungsunterstützung und zeigten eine Verbesserung der Grob- und Feinmotorik nach Bayley Scale.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patienten, die in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von < 8,0 Monaten (s. Tabelle 4-45) in die Studie eingeschlossen worden. Ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die beträchtlichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung

(Abschnitt 4.3.2.3.3.3, Anhang 4-G) und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit stellen jedoch Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Patienten der Studie LT-001 wurden bereits bis zu 6,2 Jahre (Spanne 4,6 – 6,2 Jahre) nachbeobachtet und zeigten keine neuen Sicherheitssignale. Insgesamt entsprechen die häufig und sehr häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem klinischen Bild an Symptomen, die bei Patienten mit SMA Typ 1 erwartet werden.

Im indirekten Vergleich zeigen sich für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden und die Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, vergleichbare Raten an unerwünschten Ereignissen. Es war bei jedem Patienten der Studien CL-303 und CL-101 mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten und in der Studie CL-302 sind bei 32 von 33 behandelten Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. In den für den Vergleich herangezogenen Nusinersen-Studien sind in der Studie ENDEAR bei 96,2 % (77/80) und in der Studie CS3A bei 100 % (20/20) der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Im indirekten Vergleich wurde ein RR von 1,02 (p-Wert = 0,5335) berechnet und damit kein relevanter Unterschied gezeigt. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten wurden bis zu 24 Monate (Median in CL-101 24,4 Monate) bzw. bis zu einem Alter von 18 Monaten (Median in CL-303: 14,75 Monate; Median in CL-302 14,70 Monate) nachbeobachtet, die Nusinersen behandelten Patienten der Studie ENDEAR jedoch nur bis zu 9 Monate [15]. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt [11]. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

In den weiteren unerwünschten Ereignissen zeigen sich kaum Unterschiede zwischen den Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten und den Nusinersen behandelten Patienten. Im indirekten Vergleich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen trat bei signifikant mehr Nusinersen-behandelten Patienten ein Ereignis auf als bei Onasemnogen-Abeparvovec-behandelten Patienten (RR = 0,76, p = 0,0100).

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen insgesamt sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST⁵⁷), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE⁵⁸ Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-

⁵⁷ ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

⁵⁸ CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20-faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die ohne Intervention nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien. In der Studie CL-302 trat bei einem Patienten eine Thrombozytopenie auf. Wie auch in den Studien CL-303 und CL-101 trat häufig eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (27,3 %) und der Aspartataminotransferase (24,2 %) auf.

Diese bekannten und reversiblen Nebenwirkungen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec werden auch in den Ergebnissen des indirekten Vergleichs abgebildet und stellen somit einen potenziellen Nachteil der Behandlung dar. Die erhöhten Leberenzyme waren jedoch mit Prednisolon beherrschbar und ohne dauerhafte Folgen. Asymptomatische Thrombozytopenien normalisierten sich ohne Intervention. Insgesamt führen diese Ereignisse nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec und es überwiegt der langfristige positive Nutzen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec. Auf der anderen Seite handelt es sich bei der Nusinersen-Behandlung um eine chronische, invasive Therapie in der alle 4 Monate eine erneute intrathekale Verabreichung mittels Lumbalpunktion von Nusinersen notwendig ist. Die Patienten werden bei der Behandlung sediert, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert ist [16]. Die Behandlung mit Nusinersen ist mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Faktoren werden nicht unter den unerwünschten Ereignissen erfasst, jedoch stellen diese Ereignisse einen erheblichen Nachteil für die Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec dar. Dies spiegelt sich auch in einer erheblich höheren Rate an Hospitalisierungen unter der Behandlung von Nusinersen wider (s. Tabelle 4-161).

Die Aussagekraft der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert. Da im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Studien neben möglichen Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die ein Ereignis der Grunderkrankung darstellen und / oder eine Nebenwirkung darstellen können. Aus diesem Grund stuft das IQWiG die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) der RCT ENDEAR als nicht verwendbar ein [15]. Auch der G-BA weist in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2017 auf eine eingeschränkte Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse hin, da sowohl Symptome, als auch Nebenwirkungen erfasst werden [17]. Insgesamt zeigt sich somit für den vorliegenden Vergleich der publizierten Ereignisraten kein Anhaltspunkt für einen

größeren oder geringeren Schaden der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen.

Zusammenfassung zur Beschreibung des Zusatznutzens

Im Vergleich der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec und einer Behandlung mit Nusinersen zeigt sich für Patienten mit SMA Typ 1 insgesamt ein sehr deutlicher Vorteil für die Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung. Besonders deutlich wird dies im Vergleich des ereignisfreien Überlebens (Abwesenheit von Tod oder dauerhafter Beatmung und den Teilkomponenten, Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung) wo sich ein dramatischer Vorteil für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden gegenüber den Nusinersen behandelten Patienten zeigt. Auch in den weiteren Endpunkten zur motorischen Funktion (Erreichen motorischer Meilensteine, CHOP INTEND) zeigt sich eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der Behandlung mit Nusinersen.

Wenn ein „dramatischer Effekt“ vorliegt, wie in diesem Fall, kann solch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden [18, 19].

Fazit: Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der ereignisfreien Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt [13]. Auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen besteht für Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund dieser positiven Effekte ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen.

Tabelle 4-161: Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d +CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
Mortalität				
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt^a)				
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n/N (%)	3/66 (4,5 %) 63 von 66 Kindern (95,5 %) ohne Ereignis	49/101 (48,5 %) 52 von 101 Kindern (52,5 %) ohne Ereignis	HR = 0,08 95 % KI: [0,02 – 0,26] 99 % KI: [0,02 – 0,37] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt*)
Gesamtmortalität (Todesfälle)				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	2/66 (3,0 %)	22/101 (21,8 %)	HR = 0,14 95 % KI: [0,03 – 0,62]	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d +CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL-303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS3A/SHINE)	Zusatznutzen
	64 von 66 Kindern (97,0 %) ohne Ereignis	79 von 101 Kindern (78,2 %) ohne Ereignis	99 % KI: [0,02 – 0,97] p-Wert < 0,0001	(dramatischer Effekt*)
Morbidität				
Dauerhafte Beatmung				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	1/66 (1,5 %) 65 von 66 Kindern (98,5 %) ohne Ereignis	28/101 (27,7 %) 73 von 101 Kindern (72,3 %) ohne Ereignis	HR = 0,05 95 % KI: [0,01 – 0,34] 99 % KI: [0,00 – 0,63] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen (dramatischer Effekt*)
Erreichen von motorischen Meilensteinen^b				
Kopfkontrolle n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL-303+CL-302: Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle liegt für Patienten der CL-101 nicht vor. CL-303+CL-302: 41/52 (78,8 %)	ENDEAR/SHINE: 6/17 (35,3 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,23 95 % KI: [1,16 – 4,32] 99 % KI: [0,94 – 5,31] p-Wert = 0,0009	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL-303+CL-302: 35/66 (53,0 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-101+CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,25 95 % KI: [0,93 – 5,47] 99 % KI: [0,70 – 7,23] p-Wert = 0,0308	
Sensitivitätsanalyse: Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 29/54 (53,7 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,28 95 % KI: [0,94 – 5,57] 99 % KI: [0,71 – 7,37] p-Wert = 0,0308	
Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL-303+CL-302: 4/66 (6,1 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-101+CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,42 95 % KI: [0,14 – 42,86] 99 % KI: [0,06 – 105,78] p-Wert = 0,3011	

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d +CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE+CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL-303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse: Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 2/54 (3,7 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 1,64 95 % KI: [0,08 – 32,52] 99 % KI: [0,03 – 83,19] p-Wert = 0,4242	
CHOP INTEND (motorische Funktion)				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE) (Zeitpunkt 24 Monate)	30,7 (6,53)	16,8 (9,58)	Mittelwertdifferenz = 13,90 95 % KI: [8,24 – 19,56] 99 % KI: [6,46 – 21,34]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte), n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate ^e)	63 (95,5 %)	56 (55,5 %)	RR = 1,72 95 % KI: [1,43 – 2,07] 99 % KI: [1,35 – 2,19] p-Wert < 0,0001	
Hospitalisierungen				
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert	1,41	2,10	Rate Ratio = 0,67 95 % KI: [0,56 – 0,81] 99 % KI: [0,52 – 0,86]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n/N (%)	66/67 (98,5 %)	97/100 (97,0 %)	RR = 1,02 95 % KI: [0,97 – 1,06] 99 % KI: [0,96 – 1,08] p-Wert = 0,5335	Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	39/67 (58,2 %)	77/100 (77,0 %)	RR = 0,76 95 % KI: [0,60 – 0,95] 99 % KI: [0,56 – 1,02] p-Wert = 0,0100	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen-Abeparvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.			-

Endpunkt	CL-303 ^d +CL-302 ^d +CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
Anmerkung: *Sogenannter „dramatischer Effekt“ entsprechend einer ersten Näherung vom IQWiG und G-BA, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ [10, 11]. **Die aggregierten IPD wurden für Nusinersen-behandelte Patienten aus den Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert. ^aDefiniert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. ^bFür Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec wurde die Definition nach Bayley Scale für motorische Meilensteine herangezogen und für die Studie ENDEAR/SHINE sind die motorischen Meilensteine mittels der Subskala 2 des HINE definiert. ^cFür die Studie CL-101 liegen keine Angaben über den Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle vor, da die Bayley Scale erst zu einem späteren Zeitpunkt erfasst wurde. ^dFür Patienten der CL-303 und CL-302 Studien liegen keine Daten zum Zeitpunkt 24 Monate in der Studie vor. Die Ergebnisse zum Studienende (Alter 18 Monate) wurden auf den Zeitpunkt 24 Monate fortgeschrieben. ITC = Indirekter Vergleich (<i>indirect treatment comparison</i>), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)				

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

LT-001

In der Studie LT-001 werden Patienten der Studie CL-101 weiter beobachtet, es ist ein Follow-Up von bis zu 15 Jahren geplant. Aus Kohorte 2 nehmen 10 Patienten am Langzeit-Follow-up teil. Zum 11. Juni 2020 wurde der letzte verfügbare Datenschnitt durchgeführt. Es zeigt sich ein nachhaltiger Effekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. Alle Patienten aus Kohorte 2⁵⁹, die in LT-001 weiter beobachtet wurden, waren auch zu diesen Datenschnitten ereignisfrei⁶⁰.

Das Alter der Patienten der Kohorte 2 betrug zum 11. Juni 2020 4,7 – 6,1 Jahre, die Patienten wurden 4,6 – 5,6 Jahre nach Behandlung weiterbeobachtet. Alle Patienten der Studie LT-001 (n = 13) wurden 4,6 – 6,2 Jahre nachbeobachtet (Datenschnitt Juni 2020). In der Studie LT-001 haben zwei zusätzliche Kinder per Video bestätigt den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“

⁵⁹ Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.

⁶⁰ Ereignis = Tod oder dauerhafte Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten Infektion oder eines operativen Eingriffs.

erreicht, ein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde bisher nicht berichtet. Es wurden keine weiteren relevanten Sicherheitssignale identifiziert.

CL-304

In die Studie CL-304 wurden 30 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome der Behandlung aufwiesen, davon haben 14 zwei *SMN2*-Kopien (Kohorte 1), 15 drei *SMN2*-Kopien (Kohorte 2) und ein Patient vier *SMN2*-Kopien. Die Kohorte 1 ist im Januar 2021 abgeschlossen, jedoch liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein finaler klinischer Studienbericht vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11. Juni 2020 waren die Patienten der Kohorte 1 12,2 – 24,5 Monate alt und Patienten der Kohorte 2 11,8 – 22,3 Monate alt, keiner der Patienten hatte den Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) erreicht. Kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11. Juni 2020 erreichten alle 14 Patienten (100 %) der Kohorte 1 einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 Punkten und 13 Patienten (92,9 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 Punkten. Zwölf Patienten erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 Punkten. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um 8,7 ($\pm 8,32$) Punkte von Baseline zu Monat 2. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass die Patienten bereits einige motorische Meilensteine erreicht haben: 10/14 Patienten (71,4 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 11/14 (78,6 %) „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ und 7 Patienten (50,0 %) konnten mit Unterstützung gehen (Definition nach Bayley Scale Item #37). Vier von 14 Patienten (28,6 %) hatten bereits den Meilenstein freies Gehen (Definition nach Bayley Scale Item #43) erreicht.

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ ist in CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 10 Kinder der Kohorte 1 haben diesen Meilenstein in dem Zeitraum der normalen Entwicklung nach WHO erreicht. Fünf Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Stehen“ erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 16,9$ Monate beim Erreichen des Meilensteins, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Vier Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter $\leq 17,6$ Monate beim Erreichen des Meilensteins (1 Patient war 18,8 Monate), was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Von den 10 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Meilenstein „Freies Gehen“ nicht erreicht hatten, waren 7 Patienten (Spanne 8,8 – 12,9 Monate) jünger als 17,6 Monate, das 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11. Juni 2020 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 17,17 Monate alt (Spanne: 11,8 – 22,3) und wurden im Median 14,5 Monate in der Studie beobachtet. Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 Sekunden bis zu

einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Acht von 5 Patienten (53,3 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 bereits erreicht. Alle 8 Patienten, die den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 16,9$ Monate (Spanne: 9,5 – 15,4 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die übrigen 7 Kinder in Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 16,9 Monate (Spanne: 3,3 – 16,4 Monate). Für 7 der Patienten wurde der motorische Meilenstein „Freies Gehen“ (Bayley Scale und WHO) per Video bestätigt. Alle 6 Patienten, die den Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter $\leq 17,6$ Monate (Spanne: 12,1 – 15,1 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die 9 Patienten, die den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nicht erreichten, waren zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem Datenschnitt $< 17,6$ Monate alt (Spanne: 3,3 – 16,4).

In Kohorte 2 wurde gemäß Studienprotokoll der CHOP INTEND nicht erhoben.

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304

Studie Endpunkt Datenschnitt N	LT-001	CL-304	
	11. Juni 2020		
	10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt ⁶¹)			
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Gesamtmortalität (Todesfälle)			
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Morbidität			
Dauerhafte Beatmung			
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
Motorische Meilensteine			
Kopfkontrolle, n (%)	Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet.	10/10 ^a (100 %)	10/10 ^b (100 %)
Rollen, n (%)		10 (71,4 %)	13 (86,7 %)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden (WHO), n (%)		11 (78,6 %)	13 (86,7 %)

⁶¹ Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

Studie		LT-001	CL-304	
Endpunkt	Datenschnitt	11. Juni 2020		
	N	10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)		2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	11 (78,6 %)	13 (86,7 %)
Krabbeln (Bayley), n (%)			6 (42,9 %)	11 (73,3 %)
Krabbeln (WHO), n (%)			7 (50,0 %)	10 (66,7 %)
Stehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)			9 (64,3 %)	13 (86,7 %)
Stehen mit Unterstützung (WHO), n (%)			7 (50,0 %)	12 (80,0 %)
Freies Stehen (Bayley), n (%)			5 (35,7%)	8 (53,3 %)
Freies Stehen (WHO), n (%)			4 (28,6 %)	8 (53,3 %)
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)			7 (50,0 %)	8 (53,3 %)
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)			6 (42,9 %)	8 (53,3 %)
Freies Gehen (Bayley), n (%)			4 (28,6 %)	6 (40,0 %)
Freies Gehen (WHO), n (%)			5 (35,7 %)	7 (46,7 %)
CHOP INTEND (motorische Funktion)				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)		- ^c	<u>Angaben für Kohorte 1^d:</u> Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (85,7 % der Patienten): 14,8 (±8,08)	
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 50 Punkte • 58 Punkte • 60 Punkte		- ^c	<u>Angaben für Kohorte 1^d:</u> • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) • 12/14 (85,7 %) ⁶²	
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)		7/10 ^e (70,0 %)	30/30 ^f (100 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)			7 (23,3 %)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)			6 (20,0 %)	
k. A. = keine Angabe				
^a Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.				

⁶² Bei Patienten mit Werten von ≥ 58 Punkten an drei aufeinanderfolgenden Messpunkten, wird an folgenden Visiten der CHOP INTEND nicht mehr erfasst. Ein Patient hat dieses Kriterium mit Punkten von 59, 58 und 58 Punkten erreicht, so dass dieser einen Wert von ≥ 60 nach Umsetzung des Studienprotokolls nicht mehr erreichen kann.

Endpunkt	Studie	LT-001	CL-304	
	Datenschnitt	11. Juni 2020		
	N	10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
^b Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.				
^c Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.				
^d Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben.				
^e In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.				
^f Bezogen auf die gesamte Studienpopulation (N=30; Kohorte 1 und 2 zusammengefasst, sowie ein Patient mit 4 SMN2-Kopien)				

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit biallelischer Deletion von <i>SMN1</i> und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 <i>SMN2</i> -Kopien	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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.

Das zu bewertende Arzneimittel demonstrierte in der Phase-I-Studie CL-101 bereits so große therapeutische Effekte bei einer sehr schwerwiegenden Erkrankung (SMA Typ 1), dass Onasemnogen-Abeparvovec vor Abschluss der Phase-III-Studien zugelassen worden ist. Da weitere Evidenz aus dem laufenden Studienprogramm noch aussteht, ist Onasemnogen-Abeparvovec unter besonderen Bedingungen zugelassen worden („conditional approval“). Der Grund für diese frühe Zulassung ist die überzeugende Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec, als Folge derer auch die Durchführung Placebo-kontrollierter Studien zum Wirksamkeitsnachweis nicht mehr vertretbar ist. Das Phase-III-Studienprogramm umfasst dementsprechend nach Absprache mit der EMA ebenfalls einarmige Studien (s. Abschnitt 4.3.2.3). Vor diesem Hintergrund ist es auch für den Nachweis des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht angemessen, Studien höchster Evidenzstufe (RCTs, Evidenzstufe I) zu fordern.

Die Zulassungsstudien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde zu einem Zeitpunkt geplant und gestartet, als Nusinersen noch nicht zugelassen bzw. gerade erst zugelassen war und sich im Versorgungsalltag noch nicht hinreichend bewährt hatte. Es fehlten Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Nusinersen. Somit wäre eine RCT gegen Nusinersen zum damaligen Zeitpunkt nicht vertretbar gewesen. Die beiden Therapien unterscheiden sich stark in ihrer Anwendung, so wird Onasemnogen-Abeparvovec nur einmalig i.v. verabreicht, wohingegen Nusinersen auch bei Erreichen der Erhaltungsdosis alle 4 Monate intrathekal verabreicht werden muss und mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten verbunden ist. Aus diesem Grund wäre auch vor dem Hintergrund der Belastung von Patienten und Eltern ausschließlich ein offenes, unverblindetes Design vertretbar gewesen, da die Patienten mit SMA Typ 1 durch die typischen Symptome bedingt durch die Erkrankung sowie dem psychischen Leidensdruck der Angehörigen stark belastet sind. Um eine Verblindung der Patienten zu gewährleisten wäre eine Scheinintervention in der Onasemnogen-Abeparvovec-Gruppe zur Verblindung notwendig gewesen. Dies hätte zu einer nicht notwendigen und ethisch nicht vertretbaren Belastung der Familien geführt. Eine Kontrolle durch einen aktiven Komparator wurde zum damaligen Zeitpunkt auch von der EMA nicht verfolgt und ein offenes, einarmiges Studiendesign als adäquates Design der pivotalen Studien von Onasemnogen-Abeparvovec akzeptiert [151].

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 2005⁶³, Molenberghs 2010⁶⁴). 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 2006⁶⁵) 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 2006⁶⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

⁶³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

⁶⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In den Studien CL-303 und CL-101 wurden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.2.5.2.2 berichteten patientenrelevanten Endpunkten elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt, um die Anzahl und Funktionsfähigkeit der motorischen Leitung einschätzen zu können. Diese Untersuchungen werden als nicht direkt patientenrelevant, sondern als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte angesehen, die mit den Symptomen der SMA Typ 1 in Zusammenhang stehen. Eine formale Validierung liegt jedoch nicht vor, weswegen auf eine Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wird. Dies entspricht der Einschätzung des G-BA [23]. Bei den durchgeführten Untersuchungen handelt es sich um CMAP (Compound Muscle Action Potential), MUNE (Motor Unit Number Estimation) und EIM (Electrical Impedance Myography).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-270 [VERTRAULICH].
2. Biogen GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1991/2017-06-30_Modul4A_Nusinersen.pdf.
3. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A.1. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4206/2020-12-01_Modul4A.1_Nusinersen.pdf.
4. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Anhang 4-G zu Modul 4A.1. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4267/2020-12-01_Anhang-4-G_Modul%204A.1_Nusinersen.pdf.

5. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A.4. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4215/2020-12-01_Modul4A.4_Nusinersen.pdf.
6. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A.4 Anhang 4-G. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4269/2020-12-01_Anhang-4-G_Modul%204A.4_Nusinersen.pdf.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2018): Single Technology Appraisal - Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069] - Committee Papers. [Zugriff: 21.10.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6842813870>.
8. Biogen (2018): clinicaltrials.gov Results: A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT01839656). [Zugriff: 06.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01839656>.
9. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2018): EU-CTR Results: A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000621-12/results>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0. [Zugriff: 24.03.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec. [Zugriff: 14.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3825/2020-07-01_Nutzenbewertung_G-BA_Onasemnogen_Abeparvovec-D-549.pdf.
12. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. (2014): Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*; 83(9):810-7.
13. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 07.03.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
14. AveXis (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®); Modul 4A [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3824/2020-06-25_Modul4A_Onasemnogen-Abeparvovec.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4217/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nusinersen_D-614.pdf.
16. Biogen Netherlands B.V. (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung.; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 16.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie). [Zugriff: 25.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6470/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel. [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
20. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N (2004): Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health; 94(3):361-6.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS medicine; 4(10):e296.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 29.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-099 [VERTRAULICH].
25. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. (2007): Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. Journal of child neurology; 22(8):1027-49.
26. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. Muscle & nerve; 51(2):157-67.
27. Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M (2008): Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. Neuromuscular disorders: NMD; 18(7):541-4.
28. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2016): Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. Annals of clinical and translational neurology; 3(2):132-45.

29. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2017): Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of neurology*; 82(6):883-91.
30. Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*; 33(4):831-46.
31. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST (2012): Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology*; 11(5):443-52.
32. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC (2013): Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*; 162(1):155-9.
33. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders: NMD*; 28(2):103-15.
34. Gregoret C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. (2013): Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*; 131(5):e1509-14.
35. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. (2018): An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*; 91(8):e696-e703.
36. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. (2016): Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders: NMD*; 26(11):754-9.
37. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. (2017): Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 88(4):365-7.
38. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. (2007): The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*; 69(20):1931-6.
39. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B (2004): Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*; 126(3):831-7.
40. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B (2002): Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatric pulmonology*; 34(1):16-22.
41. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*; 377(18):1723-32.
42. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 5(4):499-506.
43. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. (2005): Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology*; 57(5):704-12.
44. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. (2018): Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders: NMD*; 28(1):24-8.
45. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S (2018): Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Molecular neurobiology*; 55(8):6307-18.

46. W. H. O. Multicentre Growth Reference Study Group (2006): Reliability of motor development data in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement; 450:47-55.
47. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, Wang T, Bjoerneboe GE, Bhandari N, et al. (2004): Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food and nutrition bulletin*; 25(1 Suppl):S37-45.
48. W. H. O. Multicentre Growth Reference Study Group (2006): WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement; 450:86-95.
49. Albers CA, Grieve AJ (2007): Test reviews: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development–third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*; 25(2):180-90.
50. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. (2010): The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular disorders: NMD*; 20(3):155-61.
51. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. (2011): Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric physical therapy: the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*; 23(4):322-6.
52. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M, et al. (2014): Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*; 49(3):422-30.
53. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders: NMD*; 28(3):197-207.
54. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW (2009): The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular disorders: NMD*; 19(12):805-12.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Asfotase alfa (Hypophosphatasie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. [Zugriff: 21.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3391/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Asfotase-alfa_D-494.pdf.
56. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ (2012): Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*; 12:9.
57. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC (2004): What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Statistics in medicine*; 23(9):1351-75.
58. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. (2021): Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*; 20(4):284-93.

59. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. (2019): Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric neurology*; 98:39-45.
60. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. (2019): Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric pulmonology*; 54(2):179-85.
61. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. (2017): Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*; 377(18):1713-22.
62. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. (2019): AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *Journal of neuromuscular diseases*; 6(3):307-17.
63. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. (2019): Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in therapy*; 36(5):1164-76.
64. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsaar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. (2016): Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet (London, England)*; 388(10063):3017-26.
65. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. (2019): An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*; 33(9):919-32.
66. Acsadi G, Crawford TO, Muller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. (2021): Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study. *Muscle & nerve*;
67. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. (2019): Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*; 92(21):e2492-e506.
68. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. (2019): Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*; 60(4):409-14.
69. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. (2019): Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*; 29(11):842-56.
70. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. (2018): Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England journal of medicine*; 378(7):625-35.
71. Veiga-Canuto D, Cifrian-Perez M, Pitarch-Castellano I, Vazquez-Costa JF, Aparici F (2021): Ultrasound-guided lumbar puncture for nusinersen administration in spinal muscular atrophy patients. *European Journal of Neurology*; 28(2):676-80.
72. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C, et al. (2018): Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 11
73. Gomez-Garcia de la Banda M, Amaddeo A, Khirani S, Pruvost S, Barnerias C, Dabaj I, et al. (2021): Assessment of respiratory muscles and motor function in children with SMA treated by nusinersen. *Pediatric pulmonology*; 56(1):299-306.

74. Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsova P, et al. (2021): Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *European Journal of Paediatric Neurology*; 30:1-8.
75. Cordts I, Lingor P, Friedrich B, Pernpeintner V, Zimmer C, Deschauer M, et al. (2020): Intrathecal nusinersen administration in adult spinal muscular atrophy patients with complex spinal anatomy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 13
76. Weaver JJ, Hallam DK, Chick JFB, Vaidya S, Shin DS, Natarajan N, et al. (2021): Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen for older children and adults with spinal muscular atrophy and complex spinal anatomy: an analysis of 200 consecutive injections. *Journal of neurointerventional surgery*; 13(1):75-8.
77. AveXis Inc. (2014): AVXS-101-CL-101 - clinicaltrials.gov: Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT02122952). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122952>
78. AveXis Inc (2019): clinicaltrials.gov Results: Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT02122952). [Zugriff: 06.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02122952>.
79. AveXis Inc (2020): AVXS-101-CL-101 - EU-CTR: Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (2020-001235-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001235-27
80. AveXis Inc (2014): ICTRP: Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 (NCT02122952). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952>
81. AveXis Inc (2017): AVXS-101-CL-303|2020-000095-38 - clinicaltrials.gov: Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03306277). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306277>
82. AveXis Inc (2020): clinicaltrials.gov Results: Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT 03306277). [Zugriff: 06.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03306277>.
83. AveXis Inc (2020): AVXS-101-CL-303 - EU-CTR: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (2020-000095-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38
84. AveXis Inc (2020): EU-CTR Results: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (2020-000095-38). [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000095-38/results>.
85. AveXis Inc (2017): ICTRP: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03306277). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277>
86. AveXis Inc (2018): AVXS-101-CL-302|2017-000266-29 - clinicaltrials.gov: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT03461289). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461289>

87. AveXis Inc (2018): AVXS-101-CL-302 - EU-CTR: Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion (2017-000266-29). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29
88. AveXis Inc (2018): ICTRP: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03461289). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289>
89. Novartis Pharmaceuticals|Novartis (2017): AVXS-101-LT-001 - clinicaltrials.gov: Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (NCT03421977). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421977>
90. Novartis Pharmaceuticals (2018): ICTRP: A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 (NCT03421977). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977>
91. Novartis Pharmaceuticals|Pra Health Sciences|Novartis (2018): AVXS-101-CL-304|2017-004087-35|JapicCTI-184203 - clinicaltrials.gov: Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505099>
92. AveXis Inc (2018): AVXS-101-CL-304 - EU-CTR: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 (2017-004087-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35
93. Novartis Pharmaceuticals (2018): ICTRP: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 (NCT03505099). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099>
94. AveXis Inc (2018): ICTRP: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT (EUCTR2017-004087-35-DE). Stand des Eintrags: 19 November 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35
95. Biogen (2014): ISIS 396443-CS3B|2013-004422-29 - clinicaltrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (NCT02193074). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074>
96. Biogen (2017): clinicaltrials.gov Results: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (NCT02193074). [Zugriff: 06.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074>
97. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2014): ISIS396443-CS3B - EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (2013-004422-29). URL:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29
98. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2017): EU-CTR Results: 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. [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/results>.
99. Biogen (2014): ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (NCT02193074). Stand des Eintrags: 16 December 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074>
100. Isis Pharmaceuticals (2016): ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (DRKS00009141). Stand des Eintrags: 25 January 2021. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009141>
101. Biogen (2017): Study Synopsis CS3B of Clinical Study Report. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713844-1-0-CFCC4A-20201216043339.pdf>.
102. Biogen (2015): ISIS 396443-CS11|2015-001870-16 - clinicaltrials.gov: A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies (NCT02594124). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124>
103. Biogen Idec Research Limited (2016): ISIS396443-CS11 - EU-CTR: An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 (2015-001870-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16
104. Biogen Idec Research Limited (2015): ICTRP: An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 (EUCTR2015-001870-16-DE). Stand des Eintrags: 30 November 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16
105. Biogen (2015): ICTRP: An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 (NCT02594124). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124>
106. Biogen (2013): ISIS 396443-CS3A|2017-000621-12 - clinicaltrials.gov: A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT01839656). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839656>
107. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2017): ISIS396443-CS3A - EU-CTR: 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 (2017-000621-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12
108. Biogen (2013): ICTRP: 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 (NCT01839656). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839656>
109. Novartis Pharmaceuticals|Pra Health Sciences|Novartis (2019): AVXS-101-CL-306|194664 - clinicaltrials.gov: Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies (NCT03837184). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837184>
110. Novartis Pharmaceuticals (2019): ICTRP: Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion (NCT03837184). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837184>
111. Biogen (2015): 232SM202|2014-003657-33 - clinicaltrials.gov: A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT02462759). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462759>
112. Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 - EU-CTR: A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 (2014-003657-33). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33
113. Biogen Idec Research Limited (2015): ICTRP: A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EMBRACE (EUCTR2014-003657-33-DE). Stand des Eintrags: 25 November 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33
114. Biogen (2019): Study Synopsis EMBRACE of Clinical Study Report. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713844-1-0-01DEAA-20201216035440.pdf>.
115. Biogen (2015): 232SM201|2014-002098-12 - clinicaltrials.gov: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NCT02386553). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553>
116. Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM201 - EU-CTR: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (2014-002098-12). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12
117. Biogen (2015): ICTRP: An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. (NCT02386553). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553>

118. Biogen (2014): ISIS 396443-CS4|2014-001947-18 - clinicaltrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT02292537). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537>
119. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2015): ISIS396443-CS4 - EU-CTR: 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 (2014-001947-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18
120. Biogen (2014): ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (NCT02292537). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537>
121. Biogen (2017): Study Synopsis CHERISH of Clinical Study Report. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2713844-1-0-4C5101-20210115210930.pdf>.
122. Biogen (2014): ISIS 396443-CS12 - clinicaltrials.gov: 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) (NCT02052791). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052791>
123. Biogen (2014): ICTRP: An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 (NCT02052791). Stand des Eintrags: 16 December 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791>
124. Biogen (2012): ISIS 396443 - CS2|2017-000327-27 - clinicaltrials.gov: An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT01703988). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703988>
125. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2017): ISIS396443-CS2 - EU-CTR: An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy (2017-000327-27). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27
126. Biogen (2012): ICTRP: An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT01703988). Stand des Eintrags: 16 December 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988>
127. Biogen (2020): 232SM404|2020-003492-18 - clinicaltrials.gov: A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec (NCT04488133). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488133>
128. Biogen (2020): ICTRP: A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec (NCT04488133). Stand des Eintrags: 16 February 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133>

129. Nyu Langone Health|Winthrop University Hospital (2019): 19-00242 - clinicaltrials.gov: Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments (NCT04050852). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050852>
130. Nyu Langone Health (2019): ICTRP: Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments (NCT04050852). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852>
131. Biogen (2019): 232SM203|2019-002663-10 - clinicaltrials.gov: Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT04089566). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089566>
132. Biogen Idec Research Limited (2020): 232SM203 - EU-CTR: Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (2019-002663-10). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10
133. Biogen (2019): ICTRP: Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT04089566). Stand des Eintrags: 16 February 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566>
134. Chu de Reims (2020): PO20136 - clinicaltrials.gov: Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms) (NCT04576494). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576494>
135. Chu de Reims (2020): ICTRP: Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): a Multicenter Single-case Experimental Design in Multiple Baselines Across Subjects, Randomized, Single-blinded Evaluation (NCT04576494). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04576494>
136. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2019): 19-PP-09 - clinicaltrials.gov: Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® (NCT04159987). URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159987>
137. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 Satz 1 SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec. [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4587/2020-12-03_AM-RL-XII_Aussetzung-OnasemnogenAbeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
138. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 09.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2087/2017-12-07_Nusinersen_D-294-Amendment.pdf.
139. AveXis (2018): Studienbericht: Phase I gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1 delivering AVXS-101 [VERTRAULICH].
140. AveXis (2020): Studienbericht; AVXS-101-CL-303; Phase 3, open-label, single-arm, single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion [VERTRAULICH].

141. Novartis Gene Therapies EU Ltd. (2021): Studienbericht AVXS-101-CL-302: Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE-EU) [VERTRAULICH].
142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Zusammenfassende Dokumentation Kinder-Richtlinie: Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7156/2020-12-17_Kinder-RL_SMA_ZD.pdf.
143. Viechtbauer W (2010): Conducting meta-analyses in R with the metafor package. Journal of Statistical Software; 36(3):1-48.
144. AveXis (2018): Studienprotokoll CL-101 [VERTRAULICH].
145. AveXis (2018): CL-303 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
146. AveXis (2019): CL-302 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
147. AveXis (2018): LT-001 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
148. AveXis (2020): CTD-Abschnitte und Ergebnisberichte für die Zulassungsbehörde [VERTRAULICH].
149. AveXis (2019): CL-304 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
150. European Medicines Agency (EMA) (2020): European Public Assessment Report (EPAR) zu ZOLGENSMA. [Zugriff: 28.05,2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
151. European Medicines Agency (EMA) (2017): Protocol Assistance AVXS-101 [VERTRAULICH].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁶⁷] – 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

⁶⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-164: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis 17 Februar 2021	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp *onasemnogene abeparvovec/	138
2	onasemnogen*.mp.	310
3	AVXS-101.mp.	185
4	AVXS101.mp.	0
5	AVXS 101.mp.	185
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	333
7	exp *Nusinersen/	468
8	Nusinersen.mp.	966
9	ISIS 396443.mp.	14
10	ISIS SMNRx.mp.	21
11	BIIB058.mp.	0
12	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	980
13	gene replacement therapy/	1353
14	Gene-replacement Therapy.mp.	1646
15	13 OR 14	1646
16	exp spinal muscular atrophy/	57195
17	spinal muscular atrophy.mp.	10333
18	Werdnig Hoffmann disease.mp.	1078
19	exp *Werdnig Hoffmann disease/	657
20	Kugelberg Welander disease.mp.	514
21	exp *Kugelberg Welander disease/	321
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	58026
23	6 OR 12 OR 15	2690
24	22 AND 23	1088

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-165: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	18.02.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	onasemnogen*	0
2	AVXS-101	6
3	AVXS 101	6
4	AVXS101	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6
6	Nusinersen	51
7	ISIS 396443	9
8	ISIS SMNRx	0
9	BIIB058	4
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	53
11	MeSH descriptor: [Genetic Therapy] explode all trees	186
12	Gene-replacement Therapy	21
13	#11 OR #12	202
14	MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees	25
15	spinal muscular atrophy	350
16	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	89
17	Werdnig Hoffmann disease	15
18	Kugelberg Welanders disease	20
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	354
20	#5 OR #10 OR #13	257
21	#19 AND #20	57
22	Trials	54

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-166: Suchstrategie in Medline (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname		Medline
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		18.02.2021
Zeitsegment		Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 2 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 17, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 17, 2021
Suchfilter		Kein Filter
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	onasemnogen*.mp.	34
2	AVXS-101.mp.	20
3	AVXS101.mp.	0
4	AVXS 101.mp.	20
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	42
6	Nusinersen.mp.	340
7	ISIS 396443.mp.	4
8	ISIS SMNRx.mp.	5
9	BIIB058.mp.	0
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	341
11	Genetic Therapy/	48997
12	Gene-replacement Therapy.mp.	412
13	11 OR 12	49180
14	Muscular Atrophy, Spinal/	3907
15	spinal muscular atrophy.mp.	5239
16	Werdnig Hoffmann disease.mp.	241
17	Werdnig Hoffmann disease/	1362
18	exp "Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1362
19	Kugelberg Welander disease.mp.	0
20	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	7170
21	5 OR 10 OR 13	49474
22	20 AND 21	529

Die erhaltenen Treffer enthalten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Kommentar zur Recherchestrategie:

Der große Anteil unspezifischer Publikationen, die sich z. B. allgemein mit den medizinischen Fortschritten im Bereich der Gentherapie befassen resultiert aus der Recherchestrategie (Anhang 4-A), in der der Schwerpunkt auf Sensitivität, nicht auf Spezifität, gelegt wurde: Zusätzlich zu den Namen des Wirkstoffes (Onasemnogen(e) und AVXS-101) wurden Suchbegriffe für die Erkrankung SMA mit Suchbegriffen für „Gentherapie“ verknüpft. Hintergrund für diese Vorgehensweise ist, dass Onasemnogen-Abeparvovec eine innovative Gentherapie ist und die wesentliche Publikation der Studie CL-101 (Mendell et al. 2017 [61]) mit diesem Fokus veröffentlicht wurde und nicht als Treffer erhalten wird, wenn die Recherchestrategie auf die Bezeichnungen des Wirkstoffes beschränkt wird. Des Weiteren wurde kein Studienfilter verwendet, da die Suche für den vorliegenden Abschnitt 4.3.2.3 nicht auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt wird.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen entspricht der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec, da in der Suchstrategie selber keine Beschränkung auf randomisierte Studien erfolgt ist und die zVT Nusinersen in der Suchstrategie enthalten ist. Die beiden Recherchen unterscheiden sich jedoch im Hinblick auf die Selektion von Treffern, während bei der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, Studien einer niedrigeren Evidenzstufe ausgeschlossen werden, werden bei der Suche nach weiteren Untersuchungen die Einschlusskriterien weiter gefasst (s. Abschnitt 4.2.2). Es werden neben den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec auch Studien mit Nusinersen eingeschlossen.

Tabelle 4-167: Suchstrategie in EMBASE (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis 17 Februar 2021	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp *onasemnogene abeparvovec/	138
2	onasemnogen*.mp.	310
3	AVXS-101.mp.	185
4	AVXS101.mp.	0
5	AVXS 101.mp.	185
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	333
7	exp *Nusinersen/	468
8	Nusinersen.mp.	966
9	ISIS 396443.mp.	14
10	ISIS SMNRx.mp.	21
11	BIIB058.mp.	0
12	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	980
13	gene replacement therapy/	1353
14	Gene-replacement Therapy.mp.	1646
15	13 OR 14	1646
16	exp spinal muscular atrophy/	57195
17	spinal muscular atrophy.mp.	10333
18	Werdnig Hoffmann disease.mp.	1078
19	exp *Werdnig Hoffmann disease/	657
20	Kugelberg Welander disease.mp.	514
21	exp *Kugelberg Welander disease/	321
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	58026
23	6 OR 12 OR 15	2690
24	22 AND 23	1088

Tabelle 4-168: Suchstrategie in Cochrane (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	18.02.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	onasemnogen*	0
2	AVXS-101	6
3	AVXS 101	6
4	AVXS101	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	6
6	Nusinersen	51
7	ISIS 396443	9
8	ISIS SMNRx	0
9	BIIB058	4
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	53
11	MeSH descriptor: [Genetic Therapy] explode all trees	186
12	Gene-replacement Therapy	21
13	#11 OR #12	202
14	MeSH descriptor: [Spinal Muscular Atrophies of Childhood] explode all trees	25
15	spinal muscular atrophy	350
16	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	89
17	Werdnig Hoffmann disease	15
18	Kugelberg Weller disease	20
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	354
20	#5 OR #10 OR #13	257
21	#19 AND #20	57
22	Trials	54

Tabelle 4-169: Suchstrategie in Medline (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.02.2021	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 2 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 17, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 17, 2021	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	onasemnogen*.mp.	34
2	AVXS-101.mp.	20
3	AVXS101.mp.	0
4	AVXS 101.mp.	20
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	42
6	Nusinersen.mp.	340
7	ISIS 396443.mp.	4
8	ISIS SMNRx.mp.	5
9	BIIB058.mp.	0
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	341
11	Genetic Therapy/	48997
12	Gene-replacement Therapy.mp.	412
13	11 OR 12	49180
14	Muscular Atrophy, Spinal/	3907
15	spinal muscular atrophy.mp.	5239
16	Werdnig Hoffmann disease.mp.	241
17	Werdnig Hoffmann disease/	1362
18	exp "Spinal Muscular Atrophies of Childhood"/	1362
19	Kugelberg Welander disease.mp.	0
20	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	7170
21	5 OR 10 OR 13	49474
22	20 AND 21	529

Die systematische Literaturrecherche für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ergab insgesamt 1.671 Treffer. Davon wurden 393 als Dubletten ausgeschlossen. Im Titel- und Abstract-Screening wurden 1.254 Publikationen ausgeschlossen. Die verbleibenden 20 Publikationen wurden im Volltext gesichtet (4 der relevanten Publikation (n = 24) waren identisch).

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

Tabelle 4-170: Suchstrategie in clinical.trials.gov (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	onasemnogene OR AVXS-101 OR Nusinersen OR ISIS 396443 [Other terms]
Treffer	41

Keine relevanten Treffer, da es sich ausnahmslos **nicht** um RCT handelt.

Tabelle 4-171: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	EU-CTR (EU Clinical Trials Register)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	(Onasemnogen*) OR (AVXS-101) OR (Nusinersen) OR (ISIS 396443)
Treffer	17

Keine relevanten Treffer, da es sich ausnahmslos **nicht** um RCT handelt.

Tabelle 4-172: Suchstrategie in WHO ICTRP (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	onasemnogen* OR AVXS-101 OR Nusinersen OR ISIS 396443
Treffer	Zu 84 Treffer zu 43 Studien

Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency

(<https://clinicaldata.ema.europa.eu>):

Keine Suche erforderlich, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden.

Arzneimittel-Informationssystem

(AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>):

Keine Suche erforderlich, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-173: Suchstrategie in clinical.trials.gov (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	onasemnogene OR AVXS-101 OR Nusinersen OR ISIS 396443 [Other terms]
Treffer	41

Tabelle 4-174: Suchstrategie in EU Clinical Trials Register (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Studienregister	EU-CTR (EU Clinical Trials Register)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	(Onasemnogen*) OR (AVXS-101) OR (Nusinersen) OR (ISIS 396443)
Treffer	17

Tabelle 4-175: Suchstrategie in WHO ICTRP (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	onasemnogen* OR AVXS-101 OR Nusinersen OR ISIS 396443
Treffer	84 Treffer für 43 Studien

Tabelle 4-176: Suchstrategie in EMA Clinical Data (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Studienregister	EMA Clinical Data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	Zolgensma OR Spinraza
Treffer	0

Tabelle 4-177: Suchstrategie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

Studienregister	AMIS
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	18.02.2021
Suchstrategie	Zolgensma OR Spinraza [Arzneimittelname]
Treffer	2

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-178: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Nusinersen)

#	Referenz des ausgeschlossenen Dokuments	Ausschlussgrund
1	Strauss K.A., Carson V.J., Brigatti K.W., Young M., Robinson D.L., Hendrickson C., Fox M.D., Reed R.M., Puffenberger E.G., Mackenzie W., Miller F., Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults with Spinal Muscular Atrophy. Journal of Pediatric Orthopaedics. 38 (10) (pp e610-e617), 2018. Date of Publication: 01 Nov 2018.	A6 – Studiendauer < 1 Jahr
2	De Wel B., Goosens V., Sobota A., Van Camp E., Geukens E., Van Kerschaver G., Jagut M., Claes K., Claeys K.G., Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand	A5

	motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. Journal of Neurology. (no pagination), 2020. Date of Publication: 2021.	
3	Wurster C.D., Winter B., Wollinsky K., Ludolph A.C., Uzelac Z., Witzel S., Schocke M., Schneider R., Kocak T., Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. Journal of Neurology. 266 (1) (pp 183-194), 2019. Date of Publication: 25 Jan 2019.	A6 – Studiendauer < 1 Jahr
4	Chiriboga C.A., Swoboda K.J., Darras B.T., Iannaccone S.T., Montes J., De Vivo D.C., Norris D.A., Bennett C.F., Bishop K.M., Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. Neurology. 86 (10) (pp 890-897), 2016. Date of Publication: 08 Mar 2016.	A2 – Nusinersen Dosierung (1, 3, 6 und 9 mg)
5	Sansone V.A., Albamonte E., Salmin F., Casiraghi J., Pirola A., Bettinelli M., Rao F., Mancini L., Tovaglieri N., Fedeli F., Stoa P., Heinen M., Cozzi V., Carraro E., Lunetta C., Di Bari A., Mercuri E., Cattaneo M., Conti C., De Mattia E., Falcier E., Grandi C., Lupone S., Mereu G., Mizzotti E., Morettini V., Roma E., Travaglia B., Lauro D., Pallara A., Spinoglio S., Solinas M.L., Zappa G., Penno F., Ponzanelli C., Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. Neurological Sciences. 40 (2) (pp 327-332), 2019. Date of Publication: 01 Feb 2019.	A5
6	Hache M., Swoboda K.J., Sethna N., Farrow-Gillespie A., Khandji A., Xia S., Bishop K.M., Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. Journal of Child Neurology. 31 (7) (pp 899-906), 2016. Date of Publication: 2016.	A2 – Nusinersen Dosierung (1, 3, 6 und 9 mg)
7	Kariyawasam D., D'silva A., Howells J., Herbert K., Geelan-Small P., Lin C.S.-Y., Farrar M.A., Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 92 (1) (pp 78-85), 2021. Date of Publication: 01 Jan 2021.	A4 – (keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten enthalten)
8	Pechmann A., Langer T., Wider S., Kirschner J., Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. European Journal of Paediatric Neurology. 22 (1) (pp 122-127), 2018. Date of Publication: January 2018.	A5
9	Pane M., Coratti G., Sansone V.A., Messina S., Bruno C., Catteruccia M., Sframeli M., Albamonte E., Pedemonte M., D'Amico A.,	A5

	Bravetti C., Berti B., Brigati G., Tacchetti P., Salmin F., de Sanctis R., Lucibello S., Piastra M., Genovese O., Bertini E., Vita G., Tiziano F.D., Mercuri E., Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. <i>Annals of Neurology</i> . 86 (3) (pp 443-451), 2019. Date of Publication: 2019.	
--	---	--

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-179: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	Ohio State University (2019): 2018H0311 - Characterizing Longitudinal Outcomes in Adults With SMA Treated With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04591678). Stand des Eintrags: 20.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04591678	NCT04591678	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
2	Biogen (2020): 232SM404 2020-003492-18 (EudraCT Number) - A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec - ClinicalTrials.gov (NCT04488133). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04488133	RESPOND NCT04488133	A2
3	Biogen (2020): 232SM302 2020-004708-32 (EudraCT Number) - A Long-Term Extension Study of Nusinersen (BIIB058) Administered at Higher Doses in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in an Investigational Study With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04729907). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04729907	ONWARD NCT04729907	A2
4	Biogen (2020): 232SM402 - A Multicenter, Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection When Used in Routine Medical Practice in China - ClinicalTrials.gov (NCT04419233). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04419233	PANDA NCT04419233	A2
5	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2020): 3352 - Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen in Adult Patients With SMA Disease: a Randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04674618). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04674618	NCT04674618	A2

6	Biogen (2020): 232SM403 - A Multicenter, Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) When Used in Routine Medical Practice in Korea - ClinicalTrials.gov (NCT04317794). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04317794	STANDARD NCT04317794	A2
7	Northwell Health (2019): 18-0149 - Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 - ClinicalTrials.gov (NCT03878030). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878030	NCT03878030	A2
8	NYU Langone Health (2019): 19-00242 - Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments - ClinicalTrials.gov (NCT04050852). Stand des Eintrags: 07.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04050852	NCT04050852	A2
9	University Medical Centre Ljubljana (2020): 0120-305/2018/11 - Metabolome of Children With Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04587492). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587492	NCT04587492	A2
10	Biogen (2015): ISIS 396443-CS11 2015-001870-16 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - ClinicalTrials.gov (NCT02594124). Stand des Eintrags: 14.04.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02594124	SHINE/CS11 NCT02594124	A2
11	Biogen (2019): 232SM203 2019-002663-10 (EudraCT Number) - Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04089566). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04089566	DEVOTE NCT04089566	A2
12	Biogen (2015): 232SM202 2014-003657-33 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - ClinicalTrials.gov (NCT02462759). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02462759	EMBRACE NCT02462759	A2
13	Biogen (2015): 232SM201 2014-002098-12 (EudraCT Number) - An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple	NURTURE NCT02386553	A2

	Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. - ClinicalTrials.gov (NCT02386553). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02386553		
14	Washington University School of Medicine (2018): 201805187 - A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03709784). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03709784	SAS NCT03709784	A2
15	Biogen (2014): ISIS 396443-CS4 2014-001947-18 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02292537). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292537	CHERISH NCT02292537	A2
16	CHU de Reims (2020): PO20136 - Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): a Multicenter Single-case Experimental Design in Multiple Baselines Across Subjects, Randomized, Single-blinded Evaluation - ClinicalTrials.gov (NCT04576494). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04576494	NUSI-AD-5qSM NCT04576494	A2
17	Biogen (2016): NONE - Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02865109). Stand des Eintrags: 29.04.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02865109	NCT02865109	A2
18	Novartis Pharmaceuticals (2018): AVXS-101-LT-001 - A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 - ClinicalTrials.gov (NCT03421977). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
19	Biogen (2014): ISIS 396443-CS3B 2013-004422-29 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02193074). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02193074	ENDEAR/CS3B NCT02193074	A2

20	Biogen (2014): ISIS 396443-CS12 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 - ClinicalTrials.gov (NCT02052791). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02052791	CS12 NCT02052791	A2
21	Biogen (2013): ISIS 396443-CS3A 2017-000621-12 (EudraCT Number) - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01839656). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01839656	CS3A NCT01839656	A2
22	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2019): 19-PP-09 - A Multicenter, Interventional, Open-label Study to Monitor the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® - ClinicalTrials.gov (NCT04159987). Stand des Eintrags: 12.11.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04159987	NCT04159987	A2
23	Biogen (2013): ISIS 396443-CS10 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 - ClinicalTrials.gov (NCT01780246). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01780246	CS10 NCT01780246	A2
24	Biogen (2012): ISIS 396443 - CS2 2017-000327-27 (EudraCT Number) - An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01703988). Stand des Eintrags: 13.03.2017. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703988	CS2 NCT01703988	A2
25	United BioSource, LLC (2019): NONE - AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT03955679). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955679	NCT03955679	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
26	Hospital Israelita Albert Einstein (2020): 27245419.0.0000.5259 - Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) 5q Types II and III in Follow-up in the Brazilian Unified Public Health System: A Cross-sectional Observational Study (Registry) - ClinicalTrials.gov (NCT04404764). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04404764	NCT04404764	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
27	Biogen (2011): ISIS 396443 - CS1 - An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability	CS1 NCT01494701	A2

	and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01494701). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01494701		
28	Novartis Pharmaceuticals (2019): AVXS-101-LT-002 2019-002611-26 (EudraCT Number) 205305 (Other Identifier: JapicCTI) - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT04042025). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
29	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL19_0875 - Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NusiMFM - ClinicalTrials.gov (NCT04602195). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04602195	NCT04602195	A2
30	Novartis Pharmaceuticals (2018): AVXS-101-CL-304 2017-004087-35 (EudraCT Number) JapicCTI-184203 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 - ClinicalTrials.gov (NCT03505099). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03505099	CL-304 NCT03505099	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
31	Novartis Pharmaceuticals (2019): AVXS-101-CL-306 194664 (Other Identifier: JapicCTI) - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03837184). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
32	Novartis Pharmaceuticals (2017): AVXS-101-CL-102 2020-003678-28 (EudraCT Number) - Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03381729). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
33	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_1086 - Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: Retro NusiMFM - ClinicalTrials.gov (NCT04644393). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04644393	RetroNusiMFM NCT04644393	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
34	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 2017-000266-29 (EudraCT Number) - European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement	CL-302 NCT03461289	A5 Keine randomisierte

	Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03461289). Stand des Eintrags: 23.09.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03461289		kontrollierte Studie
35	AveXis, Inc. (2014): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT02122952). Stand des Eintrags: 10.05.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02122952	CL-101 NCT02122952	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
36	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-303 2020-000095-38 (EudraCT Number) - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03306277). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306277	CL-303 NCT03306277	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
37	Ohio State University (2019): 2006H0207 - The Role of Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04139343). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04139343	NCT04139343	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
38	Hoffmann-La Roche (2017): BP39054 2016-004184-39 (EudraCT Number) - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03032172). Stand des Eintrags: 09.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03032172	NCT03032172	A2
39	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-RG-001 - A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04174157). Stand des Eintrags: 18.09.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
40	Institut de Myologie, France (2017): IO-SMA-Registry 2017-A02291-52 (Other Identifier: ANSM (French Regulatory Authority)) - European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03339830). Stand des Eintrags: 24.01.2018. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03339830	NCT03339830	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
41	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): APHP190245 NÂ° IDRCB: 2019-A01161-56 (Other Identifier: ANSM) - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04177134). Stand des Eintrags: 16.02.2021.	NCT04177134	A5 Keine randomisierte

	[Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04177134		kontrollierte Studie
--	--	--	----------------------

Tabelle 4-180: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS2 - An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2017-000327-27). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27	CS2 2017-000327-27	A2
2	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS3A - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2017-000621-12). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12	CS3A 2017-000621-12	A2
3	Biogen Idec Research Limited (2015): ISIS396443-CS11 - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - EU-CTR (2015-001870-16). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	SHINE/CS11 2015-001870-16	A2
4	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 - A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EU-CTR (2014-003657-33). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	EMBRACE 2014-003657-33	A2
5	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM201 - An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2014-002098-12). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12	NURTURE 2014-002098-12	A2
6	Biogen Idec Research Limited (2020): 232SM203 - Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2019-002663-10). [Zugriff: 22.02.2021]. URL:	DEVOTE 2019-002663-10	A2

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10		
7	Novartis Gene Therapies, Inc. (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - EU-CTR (2017-004087-35). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	CL-304 2017-004087-35	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
8	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-LT-002 - Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 - EU-CTR (2019-002611-26). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26	LT-002 2019-002611-26	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
9	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-102 - Ambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2020-003678-28). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003678-28	CL-102 2020-003678-28	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
10	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 - EU-CTR (2020-001235-27). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001235-27	CL-101 2020-001235-27	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
11	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 - Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion - EU-CTR (2017-000266-29). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29	CL-302 2017-000266-29	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
12	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - EU-CTR (2020-000095-38). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38	CL-303 2020-000095-38	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
13	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS3B - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2013-004422-29). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	CS3B 2013-004422-29	A2
14	Isis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS4 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and	CS4 2014-001947-18	A2

	Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2014-001947-18). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18		
15	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BP39054 - AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY - EU-CTR (2016-004184-39). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39	2016-004184-39	A2
16	Scholar Rock, Inc. (2019): SRK-015-002 - Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2018-004383-65). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	TOPAZ 2018-004383-65	A2
17	Novartis Pharma Services AG (2014): CLMI070X2201 - An open-label multi-part first-in-human study of oral LM1070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy - EU-CTR (2014-002053-19). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	2014-002053-19	A2

Tabelle 4-181: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
1	Biogen (2011) An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01494701	CS1 NCT01494701	A2
2	Biogen (2012) An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988	CS2 NCT01703988	A2
3	Biogen (2013) An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246	CS10 NCT01780246	A2
4	Biogen (2014) An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-	CS12 NCT02052791	A2

	CS2 or 396443-CS10 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791		
5	Biogen (2014) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy	ENDEAR / CS3B NCT02193074	A2
6	AveXis, Inc. (2018) A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	CL-304 EUCTR2017-004087-35-DE	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
7	Biogen Idec Research Limited (2015) A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 – EMBRACE URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	EMBRACE/CS7 EUCTR2014-003657-33-DE	A2
8	Biogen Japan Ltd. (2018) Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function - NEOSMA Study URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038620	JPRN-UMIN000033935	A2
9	Takashi Nakajima (2018) Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective Observational Study. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=8861	JPRN-JMA-IIA00400	A2
10	Biogen Idec Research Limited (2015) An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 39644 URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	SHINE/CS11 EUCTR2015-001870-16-DE	A2
11	Biogen (2013) 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 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839656	CS3A NCT01839656	A2
12	AveXis, Inc. (2014) Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
13	Biogen (2014) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered	CHERISH NCT02292537	A2

	Intrathecal in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537		
14	Biogen (2015) An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553	NURTURE NCT02386553	A2
15	Biogen (2015) An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124	SHINE/CS11 NCT02594124	A2
16	AveXis, Inc (2017) Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
17	Novartis Pharmaceuticals (2017) Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
18	Novartis Pharmaceuticals (2018) A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
19	AveXis, Inc. (2018) European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
20	Novartis Pharmaceuticals (2018) A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099	CL-304 NCT03505099	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
21	Washington University School of Medicine (2018) A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709784	NCT03709784	A2
22	Novartis Pharmaceuticals (2019) Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
23	Northwell Health (2019) Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy	NCT03878030	A2

	Types 2 and 3 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030		
24	United BioSource, LLC (2019) A Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Protocol to Provide AVXS-101 to Patients With a Genetic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) With 1, 2 or 3 Copies of SMN2 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955679	NCT03955679	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
25	NYU Langone Health (2019) Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852	NCT04050852	A2
26	AveXis, Inc. (2019) A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	NCT04174157	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
27	CHU de Reims (2020) Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): a Multicenter Single-case Experimental Design in Multiple Baselines Across Subjects, Randomized, Single-blinded Evaluation URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04576494	NCT04576494	A2
28	University Medical Centre Ljubljana (2020) Metabolome of Children With Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587492	NCT04587492	A2
29	Ohio State University (2019) Characterizing Longitudinal Outcomes in Adults With SMA Treated With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591678	NCT04591678	A2
30	Hospices Civils de Lyon (2020) Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: Retro NusiMFM URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644393	NCT04644393	A2
31	Hospital Israelita Albert Einstein (2020) Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) 5q Types II and III in Follow-up in the Brazilian Unified Public Health System: A Cross-sectional Observational Study (Registry) URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764	NCT04404764	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
32	Biogen (2020) A Multicenter, Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection When Used in Routine Medical Practice in China URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419233	NCT04419233	A2
33	Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg (2017) Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA) URL: http://www.drks.de/DRKS00011547	DRKS00011547	A2

34	Isis Pharmaceuticals (2016) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy URL: http://www.drks.de/DRKS00009141	DRKS00009141	A2
35	Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen (2018) Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen - ADULT-SMA URL: http://www.drks.de/DRKS00015702	DRKS00015702	A2
36	Poliklinik für Kieferorthopädie, Uniklinik Köln Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy URL: http://www.drks.de/DRKS00015842	DRKS00015842	A2
37	Biogen (2020) A Multicenter, Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) When Used in Routine Medical Practice in Korea URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794	NCT04317794	A2
38	Biogen (2020) A Long-Term Extension Study of Nusinersen (BIIB058) Administered at Higher Doses in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in an Investigational Study With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729907	NCT04729907	A2
39	Novartis Pharmaceuticals (2019) A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042025	NCT04042025	A5 Keine randomisierte kontrollierte Studie
40	Biogen (2019) Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566	DEVOTE NCT04089566	A2
41	Biogen (2020) A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133	NCT04488133	A2
42	Hospices Civils de Lyon (2020) Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NusiMFM URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602195	NCT04602195	A2
43	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2020) Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen in Adult Patients With SMA Disease: a Randomized Trial URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04674618	NCT04674618	A2
Auf Grund des hohen Datenzugriffs wegen der COVID-19-Pandemie war der Zugriff auf die Daten im WHO ICTRP nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund konnte eine Suche auf der Seite des ICTRP zwar durchgeführt werden, jedoch war der Zugriff auf die Studien nicht möglich.			

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

Tabelle 4-182: Studien mit Ausschlussgrund (clinicaltrials.gov)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossene Studien im ITC berücksichtigt			
1	Biogen (2015): ISIS 396443-CS11 2015-001870-16 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - ClinicalTrials.gov (NCT02594124). Stand des Eintrags: 14.04.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02594124	SHINE NCT02594124	-
2	Biogen (2014): ISIS 396443-CS3B 2013-004422-29 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02193074). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02193074	CS3B NCT02193074	-
3	Biogen (2013): ISIS 396443-CS3A 2017-000621-12 (EudraCT Number) - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01839656). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01839656	CS3A NCT01839656	-
4	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 2017-000266-29 (EudraCT Number) - European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03461289). Stand des Eintrags: 23.09.2020.	CL-302 NCT03461289	-

	[Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03461289		
5	AveXis, Inc. (2014): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT02122952). Stand des Eintrags: 10.05.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02122952	CL-101 NCT02122952	-
6	AveXis, Inc. (2017): AVXS-101-CL-303 2020-000095-38 (EudraCT Number) - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03306277). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03306277	CL-303 NCT03306277	-
Eingeschlossene Studien nicht im ITC berücksichtigt			
7	Biogen (2015): 232SM201 2014-002098-12 (EudraCT Number) - An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. - ClinicalTrials.gov (NCT02386553). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02386553	NURTURE NCT02386553	-
8	Biogen (2012): ISIS 396443 - CS2 2017-000327-27 (EudraCT Number) - An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01703988). Stand des Eintrags: 13.03.2017. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703988	CS2 NCT01703988	-
9	Novartis Pharmaceuticals (2018): AVXS-101-CL-304 2017-004087-35 (EudraCT Number) JapicCTI-184203 (Registry Identifier: JapicCTI) - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 - ClinicalTrials.gov (NCT03505099). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03505099	CL-304 NCT03505099	-
10	Novartis Pharmaceuticals (2019): AVXS-101-CL-306 194664 (Other Identifier: JapicCTI) - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - ClinicalTrials.gov (NCT03837184). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	-

11	Biogen (2014): ISIS 396443-CS4 2014-001947-18 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT02292537). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292537	CHERISH NCT02292537	-
12	Biogen (2015): 232SM202 2014-003657-33 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Sham-procedure Controlled Study to Assess the Safety and Tolerability and Explore the Efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) Administered Intrathecally in Subjects With Spinal Muscular Atrophy Who Are Not Eligible to Participate in the Clinical Studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - ClinicalTrials.gov (NCT02462759). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02462759	EMBRACE NCT02462759	-
13	Biogen (2014): ISIS 396443-CS12 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 - ClinicalTrials.gov (NCT02052791). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02052791	CS12 NCT02052791	-
14	Biogen (2020): 232SM404 2020-003492-18 (EudraCT Number) - A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec - ClinicalTrials.gov (NCT04488133). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04488133	RESPOND NCT04488133	-
15	NYU Langone Health (2019): 19-00242 - Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments - ClinicalTrials.gov (NCT04050852). Stand des Eintrags: 07.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04050852	NCT04050852	-
16	Biogen (2019): 232SM203 2019-002663-10 (EudraCT Number) - Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04089566). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04089566	DEVOTE NCT04089566	-
17	CHU de Reims (2020): PO20136 - Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): a Multicenter Single-case Experimental Design in Multiple Baselines Across Subjects, Randomized, Single-blinded Evaluation - ClinicalTrials.gov (NCT04576494). Stand	NUSI-AD-5qSM NCT04576494	-

	des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04576494		
18	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2019): 19-PP-09 - A Multicenter, Interventional, Open-label Study to Monitor the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® - ClinicalTrials.gov (NCT04159987). Stand des Eintrags: 12.11.2019. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04159987	NCT04159987	-
Ausgeschlossen			
19	Ohio State University (2019): 2018H0311 - Characterizing Longitudinal Outcomes in Adults With SMA Treated With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04591678). Stand des Eintrags: 20.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04591678	NCT04591678	A5
20	Biogen (2013): ISIS 396443-CS10 - An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 - ClinicalTrials.gov (NCT01780246). Stand des Eintrags: 16.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01780246	CS10 NCT01780246	A2
21	Biogen (2011): ISIS 396443 - CS1 - An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT01494701). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01494701	CS1 NCT01494701	A2
22	Biogen (2020): 232SM302 2020-004708-32 (EudraCT Number) - A Long-Term Extension Study of Nusinersen (BIIB058) Administered at Higher Doses in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in an Investigational Study With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04729907). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04729907	ONWARD NCT04729907	A2
23	Biogen (2020): 232SM402 - A Multicenter, Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection When Used in Routine Medical Practice in China - ClinicalTrials.gov (NCT04419233). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04419233	PANDA NCT04419233	A5
24	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2020): 3352 - Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen in Adult Patients With SMA Disease: a Randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04674618). Stand des Eintrags: 12.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04674618	NCT04674618	A4

25	Biogen (2020): 232SM403 - A Multicenter, Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) When Used in Routine Medical Practice in Korea - ClinicalTrials.gov (NCT04317794). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04317794	STANDARD NCT04317794	A5
26	Northwell Health (2019): 18-0149 - Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 - ClinicalTrials.gov (NCT03878030). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03878030	NCT03878030	A5
27	University Medical Centre Ljubljana (2020): 0120-305/2018/11 - Metabolome of Children With Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen - ClinicalTrials.gov (NCT04587492). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04587492	NCT04587492	A5
28	Washington University School of Medicine (2018): 201805187 - A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03709784). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03709784	NCT03709784	A5
29	Biogen (2016): NONE - Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02865109). Stand des Eintrags: 29.04.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02865109	NCT02865109	A5
30	Novartis Pharmaceuticals (2018): AVXS-101-LT-001 - A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 - ClinicalTrials.gov (NCT03421977). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5
31	United BioSource, LLC (2019): NONE - AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT03955679). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03955679	NCT03955679	A5
32	Hospital Israelita Albert Einstein (2020): 27245419.0.0000.5259 - Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) 5q Types II and III in Follow-up in the Brazilian Unified Public Health System: A Cross-sectional Observational Study (Registry) - ClinicalTrials.gov (NCT04404764). Stand des Eintrags: 12.01.2021.	NCT04404764	A5

	[Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04404764		
33	Novartis Pharmaceuticals (2019): AVXS-101-LT-002 2019-002611-26 (EudraCT Number) 205305 (Other Identifier: JapicCTI) - A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 - ClinicalTrials.gov (NCT04042025). Stand des Eintrags: 17.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	A5
34	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL19_0875 - Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen: NusiMFM - ClinicalTrials.gov (NCT04602195). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04602195	NCT04602195	A5
35	Novartis Pharmaceuticals (2017): AVXS-101-CL-102 2020-003678-28 (EudraCT Number) - Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03381729). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	A2
36	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_1086 - Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: Retro NusiMFM - ClinicalTrials.gov (NCT04644393). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04644393	RetroNusiMFM NCT04644393	A5
37	Ohio State University (2019): 2006H0207 - The Role of Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04139343). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04139343	NCT04139343	A5
38	Hoffmann-La Roche (2017): BP39054 2016-004184-39 (EudraCT Number) - An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03032172). Stand des Eintrags: 09.02.2021. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03032172	NCT03032172	A2
39	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-RG-001 - A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04174157). Stand des Eintrags: 18.09.2020. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	A5
40	Institut de Myologie, France (2017): IO-SMA-Registry 2017-A02291-52 (Other Identifier: ANSM (French Regulatory Authority)) - European Registry of Patients	NCT03339830	A5

	With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT03339830). Stand des Eintrags: 24.01.2018. [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03339830		
41	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): APHP190245 N° IDRCB: 2019-A01161-56 (Other Identifier: ANSM) - French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy - ClinicalTrials.gov (NCT04177134). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04177134	NCT04177134	A5

Tabelle 4-183: Studien mit Ausschlussgrund (EU-CTR)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossene Studien im ITC berücksichtigt			
1	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS3B - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2013-00442-29). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	CS3B 2013-00442-29	-
2	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-101 - Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 - EU-CTR (2020-001235-27). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001235-27	CL-101 2020-001235-27	-
3	AveXis, Inc. (2018): AVXS-101-CL-302 - Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion - EU-CTR (2017-000266-29). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29	CL-302 2017-000266-29	-
4	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-303 - Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion - EU-CTR (2020-000095-38). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38	CL-303 2020-000095-38	-
5	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS3A - A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With	CS3A 2017-000621-12	-

	Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2017-000621-12). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12		
Eingeschlossene Studien nicht im ITC berücksichtigt			
6	Biogen Idec Research Limited (2015): ISIS396443-CS11 - An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 - EU-CTR (2015-001870-16). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	CS11 2015-001870-16	-
7	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM202 - A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 - EU-CTR (2014-003657-33). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	EMBRACE 2014-003657-33	-
8	Biogen Idec Research Limited (2015): 232SM201 - An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2014-002098-12). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12	NURTURE 2014-002098-12	-
9	Biogen Idec Research Limited (2020): 232SM203 - Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2019-002663-10). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10	DEVOTE 2019-002663-10	-
10	Novartis Gene Therapies, Inc. (2018): AVXS-101-CL-304 - A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - EU-CTR (2017-004087-35). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	CL-304 2017-004087-35	-
11	Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS396443-CS2 - An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2017-000327-27). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27	CS2 2017-000327-27	-

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000327-27		
12	Isis Pharmaceuticals, Inc. (2014): ISIS396443-CS4 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2014-001947-18). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18	CS4 2014-001947-18	-
Ausgeschlossen			
13	AveXis, Inc. (2019): AVXS-101-LT-002 - Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 - EU-CTR (2019-002611-26). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002611-26	LT-002 2019-002611-26	A5
14	AveXis, Inc. (2020): AVXS-101-CL-102 - Ambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2020-003678-28). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003678-28	CL-102 2020-003678-28	A2
15	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BP39054 - AN OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF RO7034067 IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY - EU-CTR (2016-004184-39). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39	2016-004184-39	A2
16	Scholar Rock, Inc. (2019): SRK-015-002 - Phase 2 Active Treatment Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy - EU-CTR (2018-004383-65). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004383-65	TOPAZ 2018-004383-65	A2
17	Novartis Pharma Services AG (2014): CLMI070X2201 - An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy - EU-CTR (2014-002053-19). [Zugriff: 22.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	2014-002053-19	A2

Tabelle 4-184: Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund (ICTRP)

#	Titel	Studie	Ausschlussgrund
Eingeschlossene Studien im ITC berücksichtigt			
1	Biogen (2014) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered	ENDEAR / CS3B NCT02193074	-

	Intrathecal in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193074		
2	Isis Pharmaceuticals (2016) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy URL: http://www.drks.de/DRKS00009141	ENDEAR /CS3B DRKS00009141	-
3	Biogen Idec Research Limited (2015) An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 39644 URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	SHINE/CS11 EUCTR2015-001870-16-DE	-
4	Biogen (2013) 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 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839656	CS3A NCT01839656	-
5	AveXis, Inc. (2014) Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952	CL-101 NCT02122952	-
6	Biogen (2015) An Open-Label Extension Study for Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02594124	SHINE/CS11 NCT02594124	-
7	AveXis, Inc (2017) Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306277	CL-303 NCT03306277	-
8	AveXis, Inc. (2018) European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461289	CL-302 NCT03461289	-
Eingeschlossene Studien nicht im ITC berücksichtigt			
9	Biogen Idec Research Limited (2015) A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 – EMBRACE URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	EMBRACE/CS7 EUCTR2014-003657-33-DE	-
10	AveXis, Inc. (2018) A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 - SPR1NT URL:	CL-304 EUCTR2017-004087-35-DE	-

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35		
11	Novartis Pharmaceuticals (2018) A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy With Multiple Copies of SMN2 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03505099	CL-304 NCT03505099	-
12	Biogen (2012) An Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-Range Finding of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988	CS2 NCT01703988	-
13	Biogen (2014) An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in 396443-CS2 or 396443-CS10 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052791	CS12 NCT02052791	-
14	Biogen (2014) 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 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537	CHERISH NCT02292537	-
15	Biogen (2015) An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02386553	NURTURE NCT02386553	-
16	Biogen (2020) A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04488133	RESPOND NCT04488133	-
17	Biogen (2019) Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04089566	DEVOTE NCT04089566	-
18	Novartis Pharmaceuticals (2019) Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03837184	CL-306 NCT03837184	-
19	NYU Langone Health (2019) Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04050852	NCT04050852	-
20	CHU de Reims (2020) Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms): a Multicenter Single-case Experimental Design in Multiple Baselines Across Subjects,	NUSI-AD-5qSM NCT04576494	-

	Randomized, Single-blinded Evaluation URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04576494		
Ausgeschlossen			
21	Biogen (2020) A Long-Term Extension Study of Nusinersen (BIIB058) Administered at Higher Doses in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in an Investigational Study With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729907	ONWARD NCT04729907	A2 Nusinersen in nicht fachinformationskonformer Dosierung
22	Biogen (2013) An Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01780246	CS10 NCT01780246	A2 Nusinersen in nicht fachinformationskonformer Dosierung
23	Biogen (2011) An Open-label, Escalating Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Dose-range Finding of a Single Intrathecal Dose of ISIS 396443 in Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01494701	CS1 NCT01494701	A2 Nusinersen in nicht fachinformationskonformer Dosierung
24	Northwell Health (2019) Effect of Nusinersen on Motor Function in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03878030	NCT03878030	A5
25	United BioSource, LLC (2019) A Managed Access Program (MAP) Cohort Treatment Protocol to Provide AVXS-101 to Patients With a Genetic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) With 1, 2 or 3 Copies of SMN2 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03955679	NCT03955679	A5
26	Washington University School of Medicine (2018) A Prospective, Multi-center, Observational Study of the Safety, Tolerability and Effectiveness of SPINRAZA® (Nusinersen) in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709784	NCT03709784	A5
27	AveXis, Inc. (2019) A Prospective, Long-Term Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174157	RG-001 NCT04174157	A5
28	University Medical Centre Ljubljana (2020) Metabolome of Children With Spinal Muscular Atrophy Treated With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04587492	NCT04587492	A5
29	Ohio State University (2019) Characterizing Longitudinal Outcomes in Adults With SMA Treated With Nusinersen URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591678	NCT04591678	A5
30	Hospices Civils de Lyon (2020) Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen: Retro NusiMFM URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644393	NCT04644393	A5
31	Hospital Israelita Albert Einstein (2020) Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) 5q Types II and III in Follow-up in the Brazilian Unified Public Health System: A Cross-	NCT04404764	A5

	sectional Observational Study (Registry) URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04404764		
32	Biogen (2020) A Multicenter, Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection When Used in Routine Medical Practice in China URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419233	PANDA NCT04419233	A5
33	Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg (2017) Expanded Access Program to provide Nusinersen to Patients with infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA) URL: http://www.drks.de/DRKS00011547	DRKS00011547	A5
34	Biogen Japan Ltd. (2018) Explore evaluation methods of Nusinersen efficacy on advanced SMA patients with limited gross motor function - NEOSMA Study URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038620	JPRN- UMIN000033935	A5
35	Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen (2018) Evaluation of clinical and laboratory parameters of adult patients with SMA under treatment with nusinersen - ADULT-SMA URL: http://www.drks.de/DRKS00015702	DRKS00015702	A5
36	Poliklinik für Kieferorthopädie, Uniklinik Köln Maximum Bite Force in Patients with Spinal Muscular Atrophy during the First Year of Nusinersen Therapy URL: http://www.drks.de/DRKS00015842	DRKS00015842	A5
37	Biogen (2020) A Multicenter, Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) When Used in Routine Medical Practice in Korea URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317794	STANDARD NCT04317794	A5
38	Takashi Nakajima (2018) Nusinersen Effect on Ambulatory Function of Patients with Late-onset, Chronic SMA: A Multicenter, Prospective and Retrospective Observational Study. URL: https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=8861	JPRN-JMA- IIA00400	A8
39	Novartis Pharmaceuticals (2019) A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042025	LT-002 NCT04042025	A5
40	Novartis Pharmaceuticals (2017) Phase I, Open-Label, Dose Comparison Study of AVXS-101 for Sitting But Non-ambulatory Patients With Spinal Muscular Atrophy URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381729	CL-102 NCT03381729	A2
41	Novartis Pharmaceuticals (2018) A Long Term Follow up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS 101 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03421977	LT-001 NCT03421977	A5
42	Hospices Civils de Lyon (2020) Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With	NCT04602195	A5

	Nusinersen: NusiMFM URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602195		
43	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2020) Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen in Adult Patients With SMA Disease: a Randomized Trial URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04674618	NCT04674618	A4
Auf Grund des hohen Datenzugriffs wegen der COVID-19-Pandemie war der Zugriff auf die Daten im WHO ICTRP nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund konnte eine Suche auf der Seite des ICTRP zwar durchgeführt werden, jedoch war der Zugriff auf die Studien nicht möglich.			

Die Suche über das Suchportal der EMA Clinical Data ergab keine Treffer. Bei der Suche auf der Seite des Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) ergab 2 Treffer (Zolgensma® und Spinraza®). Für Spinraza® waren drei Zusatzdokumente hinterlegt, die jedoch keine Studienergebnisse enthielten.

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 4-185 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 4-185 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

In Abschnitt 4.3.1.1.5 sind keine relevanten Studien genannt (s. dort), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen nicht vor. Zusätzlich wurden auch keine RCT für einen indirekten Vergleich identifiziert (Abschnitt 4.3.2.1).

Die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen ausschließlich Daten aus interventionellen Studien ohne Kontrollgruppe vor, die auch der Nutzenbewertung zugrunde liegen. Aus den genannten Gründen wurde ein Vergleich einzelner Studienarme zur Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen durchgeführt. Im Rahmen der systematischen Recherche wurden die Studien ENDEAR, CS3A und die angeschlossene OLE-Studie SHINE für einen Vergleich mit den abgeschlossenen Studien CL-101, CL-302 und CL-303 identifiziert. Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine RCT, die mit dem Interventionsarm (Nusinersen) eine relevante Kohorte für den genannten indirekten Vergleich abbildet. Es handelt sich bei ENDEAR zwar um eine RCT, da jedoch lediglich ein Arm der Studie herangezogen wurde, der nicht das zu bewertende Arzneimittel untersucht, ist die Studie nicht als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) und nicht als RCT zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen (Abschnitt 4.3.2.1) heranzuziehen, sondern ebenfalls in Abschnitt 4.3.2.3 berücksichtigt.

Für die abgeschlossenen und prospektiv durchgeführten Zulassungsstudien CL-303, CL-302, CL-101, CS3A und ENDEAR wird ein CONSORT-Statement ausgefüllt. Items, für die aufgrund des nicht passenden Studiendesigns (CL-101, CL-302, CL-303, CS3A) oder aufgrund fehlender Informationen keine Angaben gemacht werden können, werden mit „nicht zutreffend“ gekennzeichnet. Für die OLE-Studie SHINE wird das TREND-Statement ausgefüllt. Einarmige Studien, die noch nicht abgeschlossen sind (LT-001 und CL-304), sind in den folgenden Abschnitten Anhang 4-E und Anhang 4-F ebenfalls berücksichtigt, eine für jede Studie aufgeschlüsselte Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt jedoch nicht.

Abgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-186 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-101 (START), LT-001 (long-term extension), nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primäre Fragestellung war die Feststellung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec auf der Basis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des Auftretens jeglicher behandlungsassoziierter unerwünschter Ereignisse von Grad 3 oder höher. Der wesentliche sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zum Tod oder dem Bedarf an dauerhafter Beatmung. Letzteres war definiert als mindestens 16 Stunden kontinuierlicher Beatmung pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen und in Abwesenheit von akuten, reversiblen Erkrankungen oder im perioperativen Zeitraum.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	• Einarmig, unkontrolliert • Zwei verschiedenen Kohorten mit einer niedrigen (3 Patienten) und einer therapeutischen (12 Patienten) Dosis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es handelt sich bei der Studie CL-101 um eine Phase I-Studie mit Sicherheit als primärem Endpunkt, alle statistischen Analysen wurden als deskriptiv angesehen. Vor der Datenanalyse wurden die folgenden Wirksamkeitsanalysen zugefügt, weil sie als klinisch aussagekräftige Wirksamkeitsendpunkte eingeschätzt werden: • Erreichen des motorischen Meilensteins unabhängiges Sitzen für mindestens 30 Sekunden und jeweils 15 Sekunden, 10 Sekunden und 5 Sekunden für die Patienten, die 30 Sekunden nicht erreicht haben. • Der Anteil der Patienten, die zur Baseline keine non-orale Unterstützung zur Ernährung benötigten und ihre Gedeihfähigkeit aufrechterhalten konnten. <u>Wesentliche Änderungen des Protokolls von Mai 2014 bis Januar 2017 (Beschränkung auf ausgewählte Punkte, für Details s. Studiendokumentation [139, 144])</u> • Änderung des Einschlusskriteriums von ≤ 9 Monate zu ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt der Vektorinfusion • CHOP-INTEND und ACTIVE-mini wurden an zusätzlichen Zeitpunkten erfasst • Behandlung von Patienten mit positiver T-Zell Antwort mit Prednisolon, Monitoring der T-Zell-Immunantwort • Einfügen von zusätzlichen Zeitpunkten für Sicherheits-Laboruntersuchungen • Impfeempfehlungen aufgenommen • Prophylaktische Therapie mit Prednisolon eingeführt • Sekundäres Zielkriterien geändert zur Zeit von der Geburt bis zum Tod oder ≥ 16 Stunden Beatmung für mindestens 2 Wochen in Abwesenheit einer akuten Erkrankung • Änderung des primären Zielkriteriums (Safety) zum Eintreten inakzeptabler Toxizität, definiert als das Auftreten jeglicher UEs von Grad 3 oder höher, unerwartete oder behandlungsassozierte Toxizität • Aufnahme des Bayley Scales (Grobmotorik und Feinmotorik) in die explorativen Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Wegfall von Kohorte 3 und Umbenennung von Kohorte 2 (2A) - Hinzufügen der primären Wirksamkeitsanalyse zu einem Zeitpunkt, wenn alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben. Follow-Up Safety, wenn der letzten Patienten den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosis erreicht hat. - Wenn ein Patient 2 aufeinanderfolgende CHOP-INTEND-Messungen von ≥ 62 Punkten hatte, konnte nach einem Review die CHOP-INTEND-Erfassung beendet werden. - Hinzufügen von Videoaufnahmen der CHOP INTEND und Bayley-Scale-Messungen - Bayley-Scale-Messungen bei Patienten mit CHOP-INTEND-Werten von mind. 60. - Vierteljährliche anstelle von monatlichen Visiten im 2. Studienjahr.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 6 Monate und jünger (je nach Kohorte) am Tag der Vector-Infusion - SMA Typ 1, bestimmt über die folgenden Charakteristika: - SMA-Diagnose bestimmt über Genanalyse mit biallelischer <i>SMN1</i>-Mutation (Deletion oder Punktmutation), sowie 2 Kopien <i>SMN2</i> - Auftreten der ersten Symptome in einem Alter zwischen 0 und 6 Monaten - Hypotonie, festgestellt über eine klinische Untersuchung mit Hinauszögerung des Erlernens motorischer Fähigkeiten, schwacher Kontrolle des Kopfes, runde Haltung der Schulter und übersteigerte Beweglichkeit der Gelenke Ausschlusskriterien - Aktive virale Infektion (beinhaltet HIV oder seropositiv für Hepatitis B oder C) - Verwendung von invasiver Beatmung (Tracheotomie mit positivem Druck) oder $<95\%$ Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-invasive Beatmung (BiPAP⁶⁸) für weniger als 16 Stunden pro Tag erhalten. - Bestehende Erkrankung, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt. - Gleichzeitige Behandlung mit einer folgenden Arzneimittel: Arzneimittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus, andauernde immunsuppressive Behandlung oder

⁶⁸ BiPAP = bilevel positive airway pressure

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate bevor Beginn der Studie (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab). • Patienten mit Anti-AAV9 Antikörpertiter >1:50 bestimmt über ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT > 3XULN, Bilirubin $\geq$ 3,0 mg/dL, Kreatinin $\geq$ 1,8 mg/dL, Hgb < 8 oder > 18 g/dL; WBC > 20.000 per ccm) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA, welche nach Einschätzung des Prüfarztes ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt. • Die Familie des Patienten möchte die Teilnahme des Patienten an der Studie gegenüber dem behandelnden Arzt und anderen medizinischen Versorgern nicht offenlegen. • Patienten mit Anzeichen von Aspiration, basierend auf einem Schlucktest und nicht willens eine zur oralen Fütterung abweichende Methode zu verwenden. • Patienten mit einem 859G>C Basenaustausch im SMN2-Gen (ggf. milder Phänotyp) <u>LT-001:</u> Einschlussvoraussetzung war die vorherige Teilnahme an der Studie CL-101.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nationwide Children's Hospital Columbus, Ohio, United States, 43205
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Kohorte 1: 6,7 x 10¹³ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. Kohorte 2 (2A plus 2B): 2,0 x 10¹⁴ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. Kohorte 3 (nicht durchgeführt): 3,3 x 10¹⁴ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec, verabreicht in eine periphere Vene als einmalige Infusion über einen venösen Katheter. Das Studienprotokoll sah ein schrittweises Vorgehen vor: Die hohe Dosierung (Kohorte 3) konnte implementiert werden, wenn in Kohorte 2 (B) eine Wirksamkeit beobachtet wurde, die jedoch für eine erfolgreiche Therapie als nicht ausreichend betrachtet wurde. Die letzte mögliche Dosisescalation in Kohorte 3 wurde nicht durchgeführt, sondern 12 Patienten mit der mittleren (therapeutischen) Dosis behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Innerhalb der Studie CL-101 war keine Kontrollgruppe vorgesehen. Die Studienergebnisse werden mit Nusinersen-Gruppen aus Studien mit Nusinersen verglichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium - Inzidenz von jeglichem nicht vorhergesehenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignis von Grad 3 oder höher, das mit der Behandlung in Zusammenhang steht, zu klinischen Symptomen führt und medizinische Behandlung erfordert (innerhalb von 2 Jahren). Sekundäre Zielkriterien - Überleben, operationalisiert als: Zeit von der Geburt bis (a) zum Bedarf von ≥ 16 Stunden Beatmung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen kontinuierlichen Zeitraum von ≥ 2 Wochen in der Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und, exklusive perioperativer Beatmung oder (b) Tod - Veränderung im CHOP-INTEND-Wert im Vergleich zum Baseline-Wert - Demonstration einer Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft bestimmt über das Erreichen motorischer Meilensteine inklusive (aber nicht ausschließlich) der Fähigkeit selbstständig zu sitzen und sich ohne Hilfe umzudrehen. Explorative Endpunkte - ACTIVE-mini (Ability Captured Through Interactive Video Evaluation- mini) Bewertung der Bewegungsfähigkeit - CHOP-INTEND-Werte - Bayley Scale (bei Kindern, die einen Wert von ≥ 60 erreicht haben) - Motorneuron-Funktion (CMAP und MUNE) - Pathologischer Status der Muskeln (EIM) - Alter, in dem signifikante motorische Meilensteine erreicht werden (über einen standardisierten „Motor Milestone Development Survey“) LT-001: Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Wesentliche Änderungen Grund für die Änderungen der Zielkriterien ist die gute Wirksamkeit und Sicherheit, die im Verlauf der Studien beobachtet wurden. War CL-101 ursprünglich als reine Sicherheits-Studie konzipiert, wurden Wirksamkeitsendpunkte ergänzt, um den Krankheitsverlauf bei den Kindern valide beurteilen zu können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Januar 2015:</u> - Sekundäres Zielkriterium der Studie geändert in Zeit von der Geburt bis zum Tod oder zur ventilatorischen Unterstützung über ≥ 16 Stunden für ≥ 2 Wochen in der Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung. <u>März 2015:</u> - Änderung des primären Zielkriterium in die Untersuchung der Sicherheit basierend auf der Beobachtung einer nicht-tolerierbaren Toxizität definiert als das unerwartete Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder höher, die mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurden. <u>Mai 2015:</u> - Aufnahme des Bayley Scales (Grob- und Feinmotorik) als explorativer Endpunkt für Patienten, die einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 60 erreichen. <u>April 2016</u> - Zufügen der sekundären Zielkriterien CHOP-INTEND-Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft gezeigt über das Erreichen von motorischen Meilensteinen inklusive, aber nicht ausschließlich, dem freien Sitzen - Einfügen der ersten Wirksamkeitsanalyse zu einem Zeitpunkt, an dem alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben, und finales Sicherheits-Follow-Up 24 Monate nach Gentransfer Videoaufnahmen von CHOP-INTEND und Bayley-Scale-Bewertungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es handelt sich um eine Phase-I-Studie mit der Bewertung der Sicherheit der Therapie als primäres Studienziel. Eine statistische Rechtfertigung der Gruppengröße erfolgte nicht. Basierend auf einer gemeinsamen Entscheidung von AveXis, dem koordinierenden Prüfarzt, der FDA und dem Data-Monitoring-Board wurde eine Gruppengröße von 15 Patienten beschlossen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden als deskriptiv angesehen und ohne SAP (Statistical Analysis Plan) durchgeführt. Alle getesteten Hypothesen wurden zum Signifikanzlevel von 0,05 getestet, mit Ausnahme der Analyse des Überlebens (0,025). Die durchgeführten Tests waren entsprechen je nach Analyse einseitig oder zweiseitig. Kategorielle Variablen, so wie der Anteil der Patienten ohne Ereignis, wurden mit Anzahl und Prozentwert zusammenfassend dargestellt. Für kontinuierliche Daten wurden der Wert, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum angegeben. Die primäre Analyse zur Wirksamkeit wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten ein Alter von 13,6 Monaten erreicht haben (database lock). Eine Follow-Up-Analyse zur Sicherheit wird zu dem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem der letzte Patient den Zeitpunkt von 24 Monaten nach Dosierung erreicht. Zusätzlich war für die Patienten ein Langzeit-Follow-Up von bis zu 15 Jahren insgesamt geplant (in Studie LT-001).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Umgang mit fehlenden Werten: • Tod oder dauerhafte Beatmung: Patienten, die vor dem Datenschnitt aus der Studie ausgeschieden sind, ohne dass dauerhafte Beatmung notwendig war, wurden als „Endpunkt erreicht“ eingestuft. Für das Wirksamkeits-Analyse-Datenset wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Status in Bezug auf die Beatmung zum Zeitpunkt des Datenschnitts bekannt war. • CHOP INTEND: Das Bewertungsverfahren erfolgte abweichend, wenn eine vollständige Bewertung nicht möglich war. In Fällen, in denen eine erhebliche, systemische und äußerliche Einschränkung vorhanden war, welche die akkurate Bewertung mehrerer Items verhinderte, wurde der Gesamtwert als „fehlend“ eingestuft. Ein vollständiger Wert wurde nicht berechnet, wenn 1 oder mehr Items als „could not test“ eingestuft wurden. • Es wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Randomisierung b) 15 Patienten erhielten die geplante Intervention (N = 3 in Kohorte 1 und N = 12 in Kohorte 2) c) 15 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Insgesamt 13 Patienten (3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2) sind in das Langzeit-Follow-Up LT-001 eingetreten, die Studie LT-001 ist noch nicht abgeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) keine Randomisierung (gescreent: 16; nicht eingeschlossen: 1, aufgrund eines zu hohen AAV9-Antikörper-Titers) b) 15 Patienten erhielten die geplante Intervention (n = 3 in Kohorte 1 und n = 12 in Kohorte 2) c) 15 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Insgesamt 13 Patienten (3 aus Kohorte 1 und 10 aus Kohorte 2) sind in das Langzeit-Follow-Up LT-001 eingetreten, die Studie LT-001 ist noch nicht abgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Kohorte 1: Rekrutierung von Mai 2014 bis September 2014 (Studienstart 5. Mai 2014) Kohorte 2: Rekrutierung von Dezember 2014 bis Dezember 2015 (Studienende 15. Dezember 2017)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die primäre Studienphase wurde planmäßig beendet. Die Nachbeobachtung von bis zu 15 Jahren läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

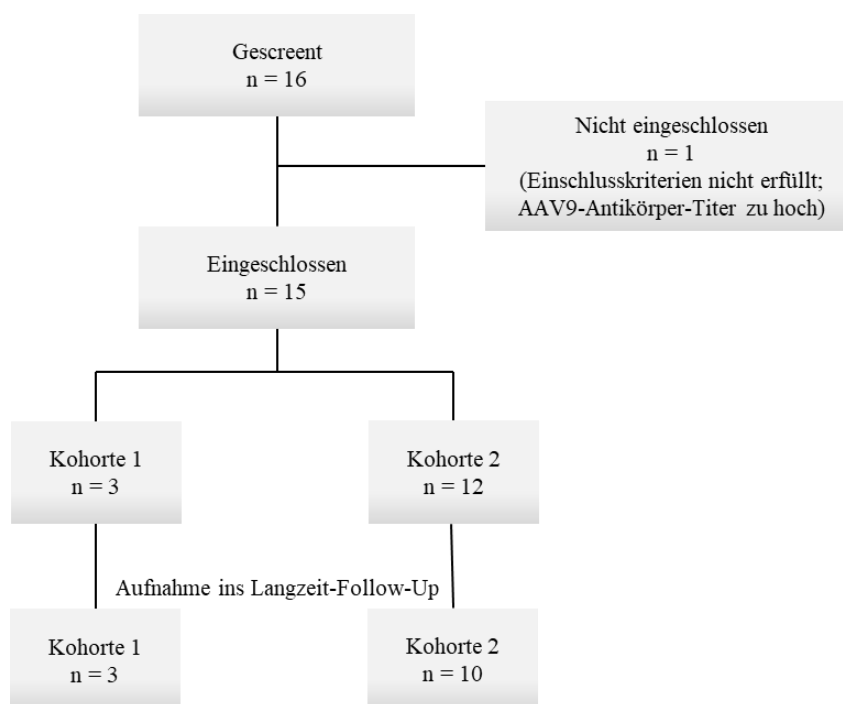


Abbildung 4-36: Patientenfluss Studie CL-101

Tabelle 4-187 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-303 (STR1VE-US)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec, Details s. Zielkriterien (Item #6)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Einarmig, open-label, multizentrisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll wurde insgesamt dreimal geändert, wesentliche Änderungen waren: 1. Amendment (15. Oktober 2017): - Monitoring des kardialen Enzyms CK-MB wurde aufgenommen. - Es wurde ergänzt, dass die AVXS-101-Dosis mittels ddPCR zu bestimmen war - Es wurde ergänzt, dass mind. 15 Patienten, die die ITT-Kriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen werden sollen. 2. Amendment (21. Dezember 2017): - Ein zusätzlicher Zeitpunkt für die CHOP-INTEND-Bewertung (Tag -1) wurde ergänzt. 3. Amendment (4. Oktober 2018): - Aufnahme von zusätzlichem kardialen Monitoring - Standardisierung von Infusionszeiten - Ausschluss von Patienten bei der Anwendung des Bayley Scales, wenn Englisch nicht die Muttersprache ist, um die Validität des Bayley Scales zu erhalten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Patienten mit SMA Typ 1 und biallelischer Mutation von <i>SMN1</i> bestimmt durch SMA-Diagnose basierend auf Genmutationsanalyse, sowie ein oder zwei <i>SMN2</i>-Kopien. Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen. - Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers. - Bevor die Therapie durchgeführt wurde, mussten die Patienten einen Schlucktest absolviert haben. - Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. - Eltern/Erziehungsberechtigte sind willens und fähig, den Prozess der informierten Einverständniserklärung abzuschließen und den Anforderungen der Studie und den geplanten Visiten nachzukommen. Ausschlusskriterien - Vorherige, geplante oder erwartete Skoliose-Operation in einem Alter < 18 Monate. - Verwendung von invasiver ventilatorischer Unterstützung (Tracheostomie mit positivem Druck) oder < 95 % Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-invasive Beatmung für < 12 Stunden pro Tag erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verwendung oder Bedarf von nicht-invasiver Beatmung über ≥ 12 Stunden pro Tag innerhalb der 2 Wochen unmittelbar vor der Behandlung. • Patienten mit Anzeichen für Aspiration basierend auf dem durchgeführten Schlucktest oder Patienten, deren Gewicht unterhalb des dritten Perzentils der WHO Child Growth Standards liegt und keine Bereitschaft zeigt eine Alternative zur oralen Ernährung zu akzeptieren. • Aktive virale Infektion (inklusive HIV oder Seropositivität auf Hepatitis B oder C oder bekannte Infektion mit Zika-Virus). • Schwerwiegende Erkrankung (nicht der Atemwege) mit Bedarf für systemische Behandlung und/oder Hospitalisierung innerhalb der 2 Wochen vor Screening. • Infektion der oberen oder unteren Atemwege, die medizinische Intervention, Aufmerksamkeit oder eine Zunahme der unterstützenden Pflegemaßnahmen erfordert, innerhalb der 4 Wochen vor Screening. • Schwere Infektion (nicht der Atemwege/Lunge), z. B. Pyelonephritis oder Meningitis innerhalb von 4 Wochen vor Gentherapie oder bestehende Erkrankung, welche, nach Einschätzung des Prüfarztes, ein unnötiges Risiko für die Gentherapie darstellt. • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder deren weiteren Inhaltsstoffen. • Gleichzeitige Anwendung eines oder mehrerer der folgenden Arzneimittel: Mittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Antidiabetika, andauernde immunsuppressive Therapie, Plasmapherese, Immunmodulatoren, so wie Adalimumab, oder immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten drei Monate vor Gentherapie. • Anti-AAV9 Antikörpertiter $> 1:50$ bestimmt über ELIZA. Sollte ein potentieller Patient Anti-AAV9 Antikörpertiter über $1:50$ aufweisen, kann er oder sie innerhalb von 30 Tagen innerhalb der Screening-Phase erneut getestet werden und kann in die Studien eingeschlossen werden, wenn der erneute Test entsprechende Titer $\leq 1:50$ ergibt. • Die biologische Mutter weigert sich einen anti-AAV9-Antikörpertest durchzuführen. • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT, ALT, AST oder Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, Kreatinin $\geq 1,0 \text{ mg/dL}$, Hgb < 8 oder $> 18 \text{ g/dL}$; WBC $> 20.000 \text{ pro ccm}$) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht-interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening. Orale Beta-Agonisten mussten mindestens 30 Tage vor Behandlung abgesetzt werden. - Erwartung von größeren chirurgischen Eingriffen während der Studiendauer (z. B. Operation an der Wirbelsäule oder Tracheostomie) - Patienten < 35 Wochen Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 10 – 20 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Ko-Primäre Zielkriterien - Bestimmung der Wirksamkeit durch Zeigen des Erreichens des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ (definiert entsprechend der „WHO Developmental Milestones“) in einem Alter von 18 Monaten. - Bestimmung der Wirksamkeit basierend auf dem Überleben in einem Alter von 14 Monaten. „Überleben“ ist in diesem Kontext definiert als das Nicht-Eintreten von (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung, welche wiederum definiert ist als Tracheostomie oder dem Bedarf an ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tage (durch nicht-invasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung (exklusive Beatmung im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs). Dauerhafte Beatmung entsprechend dieser Definition wird als Surrogat für Tod verstanden. Ko-Sekundäre Endpunkte - Bewertung der Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen von: - Keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde. - Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest. - Erhalt des Gewichts (> 3. Perzentil für Alter und Geschlecht) - Bestimmung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec auf die Fähigkeit frei von künstlicher Beatmung zu bleiben, definiert als kein Bedarf an ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten. Explorative Endpunkte (Wirksamkeit)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Kopfkontrolle“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Rollen“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition von #26 des Bayley-Scales. • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Krabbeln“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Hochziehen in eine stehende Position“ • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Stehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Stehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Gehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Gehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones • Bewertung der Wirksamkeit durch Verbesserung der Grobmotorik bestimmt über eine Verbesserung des CHOP INTEND-Scores (Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Anteil an Patienten, die die Schwellenwerte 40, 50 und 58 Punkte überschreiten). • Veränderung des Bayley-Scores (Grobmotorik und Feinmotorik) • Alter, in dem der Meilenstein „freies Sitzen $\geq 10s$“ erreicht wurde Sicherheit • Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit SMA Typ 1 • Bestimmung der Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec basierend auf der Entwicklung von inakzeptabler Toxizität definiert als das Auftreten von jedweden unerwarteten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 3 oder höher.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der finale Datenschnitt der Studie CL-303 war am 12. Dezember 2019 (data base lock), die Daten sind – soweit verfügbar – im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Die Zielkriterien der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		haben sich im Verlauf der Studie nicht geändert, es sind neben redaktionellen Änderungen hauptsächlich zusätzliche Maßnahmen zum Sicherheitsmonitoring eingefügt worden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass die wahre Ansprechrate in der Kontrollgruppe zum natürlichen Verlauf der Erkrankung für den primären Endpunkt 0 beträgt (oder so niedrig wie 0,1 % ist), ist die Wirksamkeitshypothese für den ersten koprimären Endpunkt, ob bei den mit AVXS-101 behandelten Patienten eine Ansprechrate von über 0,1 % erreichen. Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen der Phase-I-Studie CL-101 wurde erwartet, dass mindestens 40 % der behandelten Patienten in der ITT-Population den koprimären Endpunkte des funktionellen unabhängigen Sitzens für mindestens 30 Sekunden in einem Alter von 18 Monaten erreichen. Unter der Annahme, dass die wahre Ansprechrate in der AVXS-101 Behandlungsgruppe 30 – 40 % beträgt, wird eine Fallzahl von 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen, eingeschlossen. Es wird angenommen, dass ungefähr 30 % der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Mit dieser Größe der ITT-Population kann mit einer Power von > 90 % ein signifikanter Unterschied von 0,1 % festgestellt werden ($\alpha = 0,025$ einseitiger exakter Binomialtest). Der zweite koprimäre Endpunkt (Überleben in einem Alter von 14 Monaten) wird über einen Vergleich der in der ITT-Population beobachteten Ergebnisse mit den Ergebnissen einer „gematchten“ (Alter und Geschlecht) Kontrollgruppe zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (PNCr-Studie) verglichen. Es wird erwartet, dass 75 % der Patienten in der PNCr-Kohorte ein Alter von 13,6 Monaten nicht überleben und dass diese Patienten einer 25%-Überlebensrate basierend auf dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entsprechen. Vorläufige Ergebnisse aus der Phase-I-Studie CL-101 lassen annehmen, dass nach Behandlung mit AVXS-101 80 % der Patienten in der ITT-Population für eine entsprechende Zeit überleben. Mit diesem Wirksamkeitsunterschied würde eine Fallzahl von 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen (Annahme 30 % entsprechen den Kriterien nicht) ausreichen, um mit einer Power von > 80 % einen signifikanten Unterschied zur historischen Kontrollgruppe zu detektieren ($\alpha = 0,05$ zweiseitiger exakter Test nach Fisher).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre und der sekundäre Endpunkt wird jeweils gegenüber einer Rate von Null im natürlichen Verlauf der Erkrankung verglichen (basierend auf Erfahrungen aus der PNCR-Studie). Die erste ko-primäre Hypothese, die zu testen ist, lautet H₀: pAVXS-101 = 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese H_{alt}: pAVXS-101 > 0,1 % Dabei ist p der Anteil der Patienten, die den motorischen Meilenstein des funktionell unabhängigen Sitzens ≥ 30 s bis zu einem Alter von 18 Monaten erreicht haben. Die zweite ko-primäre Hypothese lautet H₀: pAVXS-101 = Historical-Finkel Gegenüber der Alternativhypothese H_{alt}: pAVXS-101 ≠ Historical-Finkel Dabei ist p der Anteil der Patienten, die im Alter von 14 Monaten ohne dauerhafte Beatmung überlebt haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analysen des primären Endpunkts werden mit der ITT-Population durchgeführt. Getestet wird für mit einem exakten Test zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ (einseitiger Test) und eine binomiale Verteilung. Die Hypothese für die beiden ko-primären sekundären Endpunkte lautet jeweils H₀: pAVXS-101 = 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese H_{alt}: pAVXS-101 > 0,1 % Dabei ist p der Anteil an Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit bzw. Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	22 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, mit der Studienmedikation behandelt und in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	22 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. 19 Patienten haben die Studie beendet, 3 Patienten sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden: • Tod⁶⁹: 1 Patient • Unerwünschtes Ereignis⁷⁰: 1 Patient • Rückzug der Einverständniserklärung: 1 Patient
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 24.10.2017 Studienende: Dezember 2019 (data base lock 12.12.2019, last patient last visit 12.11.2019)

⁶⁹ Der Todesfall wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.⁷⁰ Das Ereignis (Atemnot) wurde als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet. Die Patienten haben die Option in der Langzeitstudie LT-002 weiter beobachtet zu werden.
a: nach CONSORT 2010.		

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

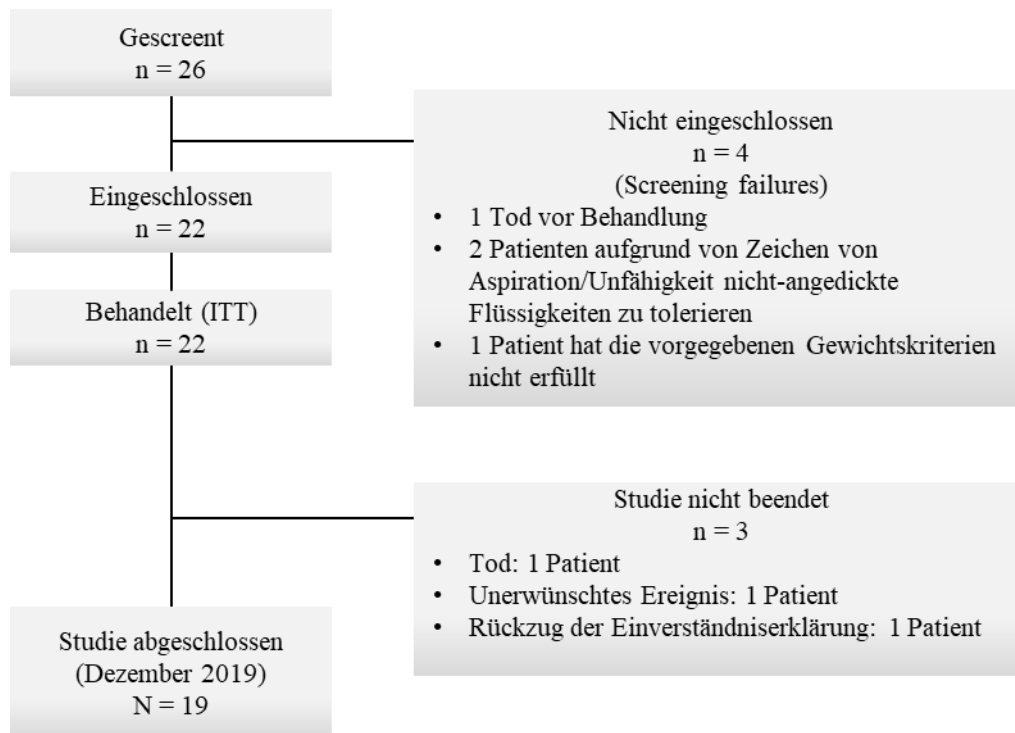


Abbildung 4-37: Patientenfluss Studie CL-303

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-302 (STR1VE-EU)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec, Details s. Zielkriterien (Item #6)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, open-label, multizentrisch
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	s. 6b Weitere wesentliche Änderungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	- Aufnahme von zusätzlichen Erhebungszeitpunkten zum besseren Monitoring der Leberfunktion. - Zusätzliche Aufnahme von Monitoring-Maßnahmen zur kardialen Sicherheit.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien - Patienten mit SMA Typ 1 und biallelischer Mutation von <i>SMN1</i> bestimmt durch SMA-Diagnose basierend auf Genmutationsanalyse, sowie ein oder zwei <i>SMN2</i>-Kopien. Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen. - Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers. - Bevor die Therapie durchgeführt wurde, mussten die Patienten einen Schlucktest absolviert haben. - Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. - Eltern/Erziehungsberechtigte sind willens und fähig, den Prozess der informierten Einverständniserklärung abzuschließen und den Anforderungen der Studie und den geplanten Visiten nachzukommen. Ausschlusskriterien - Vorherige, geplante oder erwartete Skoliose-Operation in einem Alter < 18 Monate. - Verwendung von invasiver ventilatorischer Unterstützung (Tracheostomie mit positivem Druck) oder < 95 % Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie. Patienten können nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteams nicht-invasive Beatmung für < 12 Stunden pro Tag erhalten. - Verwendung oder Bedarf von nicht-invasiver Beatmung über ≥ 12 Stunden pro Tag innerhalb der 2 Wochen unmittelbar vor der Behandlung. - Patienten mit Anzeichen für Aspiration basierend auf dem durchgeführten Schlucktest oder Patienten, deren Gewicht unterhalb des dritten Perzentils der WHO Child Growth Standards liegt und keine Bereitschaft zeigt eine Alternative zur oralen Ernährung zu akzeptieren. - Aktive virale Infektion (inklusive HIV oder Seropositivität auf Hepatitis B oder C oder bekannte Infektion mit Zika-Virus). - Schwerwiegende Erkrankung (nicht der Atemwege) mit Bedarf für systemische Behandlung und/oder Hospitalisierung innerhalb der 2 Wochen vor Screening. - Infektion der oberen oder unteren Atemwege, die medizinische Intervention, Aufmerksamkeit oder eine Zunahme der unterstützenden Pflegemaßnahmen erfordert, innerhalb der 4 Wochen vor Screening. - Schwere Infektion (nicht der Atemwege/Lunge), z. B. Pyelonephritis oder Meningitis innerhalb von 4 Wochen vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gentherapie oder bestehende Erkrankung, welche, nach Einschätzung des Prüfarztes, ein unnötiges Risiko für die Gentherapie darstellt. • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder deren weiteren Inhaltsstoffen. • Gleichzeitige Anwendung eines oder mehrerer der folgenden Arzneimittel: Mittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Antidiabetika, andauernde immunsuppressive Therapie, Plasmapherese, Immunmodulatoren, so wie Adalimumab, oder immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten drei Monate vor Gentherapie. • Anti-AAV9 Antikörpertiter > 1:50 bestimmt über ELIZA. Sollte ein potentieller Patient Anti-AAV9 Antikörpertiter über 1:50 aufweisen, kann er oder sie innerhalb von 30 Tagen innerhalb der Screening-Phase erneut getestet werden und kann in die Studien eingeschlossen werden, wenn der erneute Test entsprechende Titer $\leq 1:50$ ergibt. • Die biologische Mutter weigert sich einen anti-AAV9-Antikörpertest durchführen zu lassen. • Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT, ALT, AST oder Bilirubin > 2XULN, Kreatinin $\geq 1,0$ mg/dL, Hgb < 8 oder > 18 g/dL; WBC > 20.000 pro ccm) • Kürzliche Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht-interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor Screening. Orale Beta-Agonisten mussten mindestens 30 Tage vor Behandlung abgesetzt werden. • Erwartung von größeren chirurgischen Eingriffen während der Studiendauer (z. B. Operation an der Wirbelsäule oder Tracheostomie) • Patienten < 35 Wochen Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische europäische Studie (12 – 16 Zentren) in Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich, Schweden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Primäres Zielkriterium • Bestimmung der Wirksamkeit durch Zeigen des Erreichens des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ (definiert entsprechend der „WHO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Developmental Milestones“) bis zu einem Alter von 18 Monaten. Sekundäre Endpunkte - Bestimmung der Wirksamkeit basierend auf dem Überleben in einem Alter von 14 Monaten. „Überleben“ ist in diesem Kontext definiert als das Nicht-Eintreten von (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung, welche wiederum definiert ist als Tracheostomie oder dem Bedarf an ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tage (durch nicht-invasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung (exklusive Beatmung im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs). Dauerhafte Beatmung entsprechend dieser Definition wird als Surrogat für Tod verstanden. Explorative Endpunkte (Wirksamkeit) - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Kopfkontrolle“ - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Rollen“ - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen ohne Unterstützung“ entsprechend der Definition von #26 des Bayley-Scales. - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Sitzen mit Unterstützung“ - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Krabbeln“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Hochziehen in eine stehende Position“ - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Stehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Stehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Gehen mit Unterstützung“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones - Erreichen des Entwicklungs-Meilensteins „Freies Gehen“ entsprechend der Definition der WHO Developmental Milestones - Bewertung der Wirksamkeit durch Verbesserung der Grobmotorik bestimmt über eine Verbesserung des CHOP INTEND-Wertes (Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Anteil an Patienten, die die Schwellenwerte 40, 50 und 58 Punkte überschreiten).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des Bayley-Scores (Grobmotorik und Feinmotorik) • Alter, in dem der Meilenstein „freies Sitzen $\geq 10s$“ erreicht wurde • Bestimmung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec auf die Fähigkeit frei von künstlicher Beatmung zu bleiben, definiert als kein Bedarf an ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten. • Bewertung der Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen von: - Keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde. - Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest. - Erhalt des Gewichts (> 3. Perzentil für Alter und Geschlecht) Sicherheit • Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit SMA Typ 1 • Bestimmung der Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec basierend auf der Entwicklung von inakzeptabler Toxizität definiert als das Auftreten von jedweden unerwarteten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 3 oder höher.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusätzliche Aufnahme der Definition des freien Sitzens nach Bayley Scale #26, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu ermöglichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen der Phase-I-Studie wurde angenommen, dass mindestens 50 % der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten den primären Wirksamkeitsendpunkt (freies Sitzen für mindestens 10 Sekunden bis zu einem Alter von 18 Monaten) erreichen. Ausgehend von der Annahme einer wahren Ansprechrate von 20 – 50 % wäre eine Fallzahl von 25 Patienten ausreichend um mit einer Power von 95 % einen Unterschied von 0,1 % zu detektieren ($\alpha = 0,025$, einseitiger exakter Test für eine binomiale Verteilung). Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Überleben bis zu einem Alter von 14 Monaten basiert auf einem Vergleich der Ergebnisse der ITT-Population mit Ergebnissen einer nach Alter und Geschlecht „gematchten“ Kontrollgruppe aus dem PNCR-Datensatz. Es wird angenommen, dass 75 % der PNCR-Population ein Alter von 13,6 Monaten nicht überleben, ohne dass dauerhafte Beatmung notwendig wird (25 % Überlebensrate). Daten aus der Studie CL-101 hingegen lassen vermuten, dass nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 80 % der Patienten 14 Monate überleben. Basierend auf diesen Annahmen ist eine Fallzahl von 25 Patienten notwendig um mit einer Power

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 95 % einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur historischen Kontrolle zu detektieren ($\alpha = 0,05$, zweiseitiger exakter Text (Fisher)).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Nicht zutreffend
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die ITT-Population umfasst die Patienten mit biallelischer SMN1-Deletion und zwei SMN2-Kopien ohne den genetischen Modifikator c.859G>C). Für diese Population werden die Analysen des primären Endpunkts und des wesentlichen sekundären Endpunkts durchgeführt. Für den primären Endpunkt (freies Sitzen nach WHO-Definition (≥ 10 s)) wird ein einseitiger exakter binomialer Test durchgeführt ($\alpha = 0,025$). Der sekundäre Endpunkt (Überleben) wird mit einem Fisher's exakten Test im Vergleich zur PNCR-Kohorte untersucht ($\alpha = 0,05$).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Randomisierung b) 33 Patienten erhielten die geplante Intervention c) 32 Patienten erfüllten die ITT-Kriterien und wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Ein Patient der Studie CL-302 hat die Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec an Tag 181 bekommen (ITT-Kriterium Dosierung vor Tag 180).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die Rekrutierung wurde im Mai 2019 beendet. 33 Patienten wurden eingeschlossen (Gescreent: 41 Patienten; nicht eingeschlossen 8). Grund für nicht eingeschlossene Patienten n = 8: 6 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht 1 Patient aus anderen Gründen nicht eingeschlossen 1 Patient zog die Einverständniserklärung zurück Im Laufe der Studie ist ein Patient verstorben und 32 Patienten haben die Studie beendet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 29. August 2018 Studienende: November 2020 (data base lock 16. November 2020; last patient last visit 11. September 2020)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die primäre Studienphase wurde planmäßig beendet. Die Patienten habe die Option in der Langzeitstudie LT-002 weiter beobachtet zu werden.
a: nach CONSORT 2010.		

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

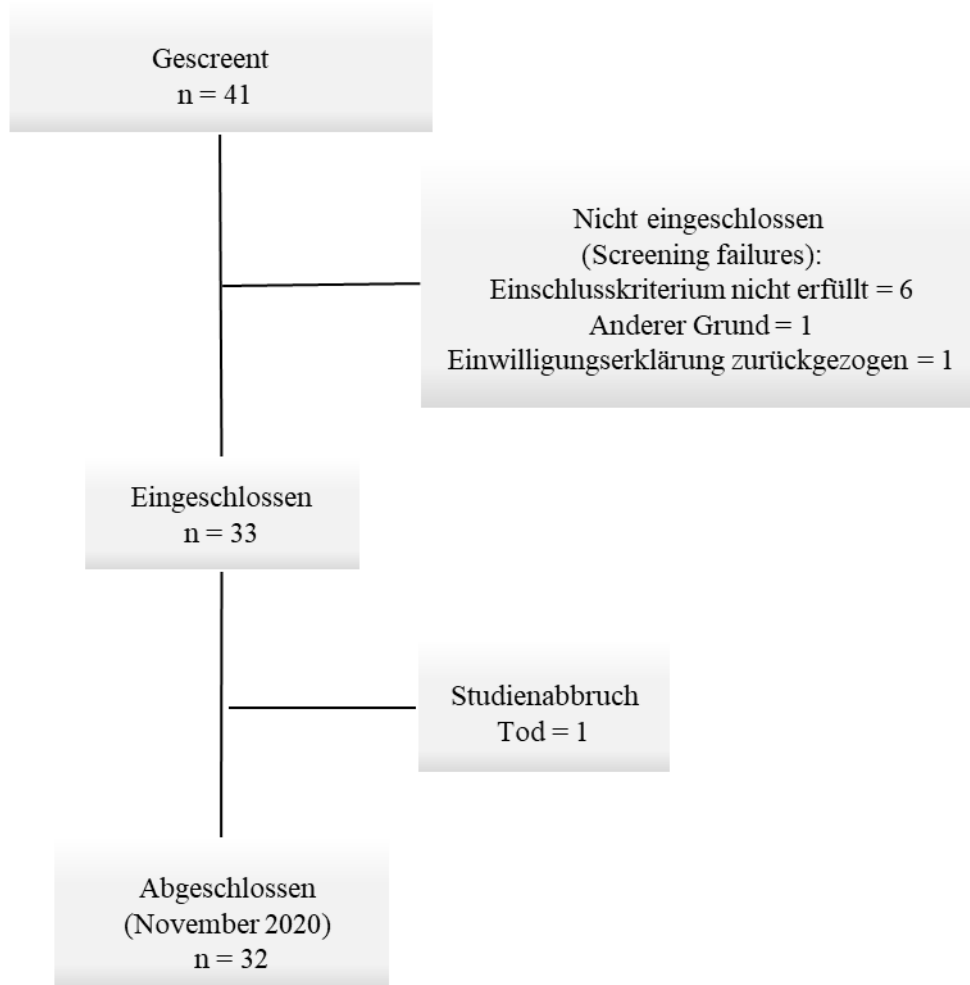


Abbildung 4-38: Patientenfluss Studie CL-302

Laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CL-304 (SPR1NT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Sicherheit: - Bewertung der Sicherheit von AVXS-101 über die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen und/oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. - Bewertung der Sicherheit von AVXS-101 über die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in Bezug auf klinische Laborparameter.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit: Untersuchung der Wirksamkeit von AVXS-101 bei präsymptomatischen Patienten mit SMA (Details s. Wirksamkeitsendpunkte und #6).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, multizentrisch, open-label
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im September 2018 ergaben Toxizitätsstudien an Mäusen eine AVXS-101-assoziierte kardiale Toxizität. Als Folge dieses Studienergebnisses, wurde das CL-304-Studienprotokoll dahingehend geändert, dass vorerst keine Patienten mit 4 SMN2-Kopien eingeschlossen wurden. Es stellte sich heraus, dass ein Patient in der Kohorte mit 3 SMN2-Kopien eigentlich 4 SMN2-Kopien hat. Dieser Patient ist Teil der Safety-Population, nicht aber der ITT-Population der Studie. Nach der Protokolländerung ist die Aufnahme von ≥ 15 Patienten mit 2 SMN2-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1) und ≥ 12 Patienten mit 3 SMN2-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2) geplant. Es ist möglich, dass das Studienprotokoll später wieder geändert wird und die Rekrutierung von ≥ 17 Patienten mit 4 SMN2-Kopien (entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 3) wieder aufgenommen wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Alter ≤ 6 Wochen (≤ 42 Tage) zum Zeitpunkt der Behandlung - Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, bestätigt über einen formalen Schlucktest. - CMAP (Compound muscle action potential) ≥ 2mV zum Baseline-Zeitpunkt - Gestationsalter 35 – 42 Wochen - Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen. - In der Lage und Willens dem „Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy“ zu folgen. - Eltern/Erziehungsberechtigte sind Willens und in der Lage den Prozess der informierten Einverständniserklärung zu durchlaufen und sich an die Studienprozesse und geplanten Visiten zu halten. - Genetische Diagnose wie folgt: a. Patienten mit 2 SMN2-Kopien ($N \geq 15$) b. Patienten mit 3 SMN2-Kopien ($N \geq 12$) Ausschlusskriterien: - Gewicht zur Screening-Visite < 2 kg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 96 % im wachen oder schlafenden Zustand ohne zusätzlichen Sauerstoff oder respiratorische Unterstützung) zur Screening-Visite (< 92 % bei Höhen von > 1000 m) • Klinische Zeichen oder Symptome zum Screening-Zeitpunkt oder unmittelbar vor Gentransfer, die nach Einschätzung des Prüfarztes deutlich auf SMA hinweisen (z. B. Faszikulationen der Zunge, Hypotonie, Areflexie) • Tracheostomie oder derzeitige prophylaktische Behandlung oder Bedarf an nicht-invasiver ventilatorischer Unterstützung zu irgendeinem Zeitpunkt und irgendeine Zeitdauer vor Screening oder während der Screening-Phase. • Patienten mit Zeichen von Aspiration/Unfähigkeit nicht-angedickte Flüssigkeiten zu tolerieren als Ergebnis des formalen Schlucktests, der als Teil der Screeningprozedur durchgeführt wird oder Patienten, die nicht-orale Ernährung erhalten. • Klinisch auffällige Laborwerte (GGT, ALT, AST oder Gesamtbilirubin > 2x des oberen Normwerts, Kreatinin $\geq 1,0$ mg/dL, Hämoglobin < 8 oder > 18 g/dL, weiße Blutkörperchen > 20.000 per mm³) vor Gentransfer. Patienten mit erhöhtem Bilirubinwert, der eindeutig einer Neugeborenen-Gelbsucht zugeschrieben werden kann, müssen nicht ausgeschlossen werden. • Patienten mit jeglichen nach Einschätzung des Prüfarztes oder klinischen Monitors anderen bedeutsamen Abnormalitäten in Hämatologie oder klinisch-chemischen Parametern. • Behandlung mit einem kommerziellen Produkt oder mit Studienmedikation (inklusive Nusinersen) zur Behandlung von SMA. Dies schließt eine Liste von Gentherapien, vorheriger Behandlung mit Antisense-Nukleotiden oder Zell-Transplantation mit ein. • Patienten, deren Gewicht unterhalb des dritten Perzentils ihrer jeweiligen Altersklasse liegt (World Health Organization (WHO) Child Growth Standards). • Die biologische Mutter hat eine aktive virale Infektion bestimmt über Laborscreening (inklusive HIV oder Seropositivität für Hepatitis B oder C) • Schwerwiegende nicht-respiratorische Erkrankung, die innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening eine systemische Behandlung und/oder stationäre Aufnahme des Patienten erfordert. • Infektion der oberen oder der unteren Atemwege, die einer medizinischen Versorgung bedürfen oder eine bestehende Erkrankung, welche nach Auffassung des Prüfarztes oder des Sponsors ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt, z. B. a. Erhebliche Funktionseinschränkung von Niere oder Leber.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Bekanntes Anfallsleiden c. Diabetes mellitus d. Idiopathische Hypocalciurie e. Systemische Kardiomyopathie • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Prednisolon oder anderen Glukokortikosteroiden oder anderen Inhaltsstoffen entsprechender Präparate. • Vorheriger, geplanter oder erwarteter größerer chirurgischer Eingriff inklusive zur Korrektur einer Skoliose während der Studiendauer. • Gleichzeitige Behandlung mit einer folgenden Arzneimittel: Arzneimittel zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus, andauernde immunsuppressive Behandlung oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate bevor Beginn der Studie (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab). • Patienten mit Anti-AAV9 Antikörpertiter >1:50 bestimmt über ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). • Die biologische Mutter, die sich um das Kind kümmert, weigert sich einen Anti-AAV9-Antikörpertest durchzuführen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind nicht in der Lage oder nicht Willens sich an das Studienprotokoll zu halten oder sie sind nicht in der Lage für die Reisekosten für die Visiten aufzukommen. • Eltern/Erziehungsberechtigte sind nicht Willens die Studienergebnisse/-beobachtungen vertraulich zu behandeln oder davon abzusehen vertrauliche Studienergebnisse/-beobachtungen auf sozialen Netzwerken zu veröffentlichen. • Eltern/Erziehungsberechtigte weigern sich die Einverständniserklärung zu unterschreiben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird in bis zu 32 Studienzentren weltweit durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intravenöse Infusion von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvovec. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige Infusion über 60 Minuten (abhängig vom Gesamtvolumen) verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<u>Sicherheit</u> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in Bezug auf klinische Laborparameter Wirksamkeit <i>Patienten mit 2 SMN2-Kopien</i> Primäres Zielkriterium: - Anteil an Patienten, die den motorischen Meilenstein des funktionell unabhängigen Sitzens (nach #26 des Bayley Scale) zu irgendeiner Visite bis zu einem Alter von 18 Monaten erreichen. Sekundäre Zielkriterien: - Anteil an Patienten, die ohne die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung (in Abwesenheit einer akuten Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs) bis zu einem Alter von 14 Monaten überlebt haben. - Anteil an Patienten die bis zu einem Alter von 18 Monaten ihr Gewicht im Bereich des dritten Perzentils oder oberhalb davon halten konnten, ohne dass dafür nicht-orale/mechanische Unterstützung bei der Ernährung notwendig wurde. Explorative Endpunkte: - Anteil an Patienten, die zu irgendeiner Visite bis zum Alter von 18 Monaten einen der folgenden Meilensteine (nach WHO-MRGS) erreicht hat: - Sitzen ohne Unterstützung - Krabbeln auf Händen und Knien - Stehen mit Unterstützung - Gehen mit Unterstützung - Freies Stehen - Freies Gehen - Zeit von der Geburt bis zu einer respiratorischen Intervention - Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 18 Monaten respiratorische Intervention benötigen - Anteil an Patienten, die ohne Tracheostomie bis zu einem Alter von 18 Monaten überleben (ausgenommen akute Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). - Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 18 Monaten eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten des Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) erfahren. - Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 18 Monaten sich für den Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) innerhalb von 1,5 Standardabweichungen eines chronologischen Entwicklungs-Referenz-Standards befinden. - Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 40 erreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 50 erreichen. - Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 18 Monaten einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 58 erreichen. <i>Patienten mit 3 SMN2-Kopien</i> Primäres Zielkriterium: - Anteil an Patienten, die den motorischen Meilenstein „freies Stehen für ≥ 3 Sekunden“ zu irgendeinem Zeitpunkt bis zu einem Alter von 24 Monaten erreichen. Sekundäres Zielkriterium: - Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten den motorischen Meilenstein „freies Gehen“ erreichen, definiert als die Fähigkeit mindestens 5 unabhängige Schritte zu machen und dabei sowohl Koordination als auch Balance zeigen. Explorative Zielkriterien: - Anteil an Patienten, die zu irgendeiner Visite bis zum Alter von 24 Monaten einen der folgenden Meilensteine (nach WHO-MRGS) erreicht hat: - Stehen mit Unterstützung - Gehen mit Unterstützung - Zeit von der Geburt bis zu einer respiratorischen Intervention (ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). - Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten respiratorische Intervention benötigen (ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). - Anteil an Patienten, die ohne dauerhafte Beatmung bis zu einem Alter von 24 Monaten überleben (ausgenommen bei akuter Erkrankung oder im Rahmen eines operativen Eingriffs). - Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 24 Monaten eine Verbesserung von ≥ 15 Punkten des Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) erfahren. - Anteil an Patienten, die an irgendeinem Zeitpunkt bis zur Visite im Alter von 24 Monaten sich für den Bayley Scale (V3 Skalen für Grobmotorik und Feinmotorik) innerhalb von 1,5 Standardabweichungen eines chronologischen Entwicklungs-Referenz-Standards befinden. - Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten ihr Gewicht entsprechend ihres Alters im oberen dritten Perzentil oder darüber halten können, ohne dass dafür nicht-orale/mechanische Unterstützung bei der Ernährung notwendig ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	s. Item #3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<i>Patienten mit 2 SMN2-Kopien (Kohorte 1)</i> Der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 SMN2-Kopien ist der Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 18 Monaten den motorischen Meilenstein freies Sitzen für mindestens 30 Sekunden erreichen. Basierend auf den Erfahrungen der PNCR-Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, wird erwartet, dass dieser Meilenstein von Patienten mit 2 SMN2-Kopien und ohne den genetischen Modifikator c.859G>C nicht erreicht wird. Basierend auf den Daten der abgeschlossenen Studie CL-101 wird angenommen, dass nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 60 % der Patienten diesen Meilenstein erreichen. Mit dieser Wirksamkeit ist eine Fallzahl von mindestens 15 Patienten, die den ITT-Kriterien entsprechen, notwendig, um mit einer Power von >90 % einen signifikanten Unterschied gegenüber einer Rate von 0,1 % (statt Null) zu detektieren ($\alpha = 0,025$ mit einem einseitigen exakten Test für eine binomiale Verteilung). <i>Patienten mit 3 SMN2-Kopien (Kohorte 2)</i> Der primäre Endpunkt für Patienten mit 3 SMN2-Kopien ist der Anteil an Patienten, die bis zu einem Alter von 24 Monaten den motorischen Meilenstein freies Stehen für mindestens 3 Sekunden erreichen. Basierend auf individuellen Daten, die vom PNCR-Datensatz zur Verfügung standen, wird das Erreichen dieses Meilensteins für 23,5 Patienten mit 3 SMN2-Kopien erwartet, die die ITT-Kriterien erfüllen (biallelische Deletion von SMN1, 3 SMN2-Kopien, Abwesenheit des genetischen Modifikators c859G>C). Das Erreichen dieses Meilensteins wird im Gegensatz dazu bei 85 % der behandelten Patienten erwartet. Bei einem solchen Wirksamkeitsunterschied, ist der Einschluss von 12 Patienten, die die ITT-Kriterien erfüllen, notwendig, um mit einer Power von > 90 % einen signifikanten Unterschied gegenüber einer „gematchten“ Kontrollgruppe festzustellen ($\alpha = 0,05$ mit einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher auf Überlegenheit).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine RCT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine RCT.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine RCT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine RCT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, es handelt sich nicht um eine RCT.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, es handelt sich nicht um eine RCT.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Patienten mit 2 SMN2-Kopien (Kohorte 1)</i> Es wird angenommen, dass der primäre Endpunkt freies Sitzen im natürlichen Verlauf (PNCr, NeuroNEXT) nicht erreicht wird. Die primäre Wirksamkeitshypothese lautet: H₀: pAVXS-101 ≤ 0,1 % Gegenüber der Alternativhypothese H_{alt}: pAVXS-101 > 0,1 % Getestet wird für mit einem exakten Test zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ (einseitiger Test) und eine binomiale Verteilung. <i>Patienten mit 3 SMN2-Kopien (Kohorte 2)</i> Die Ergebnisse der Studienpopulation werden mit einem Datensatz aus der PNCr-Studie „gematcht“. Dafür werden aus dem PNCr-Datensatz alle Patienten eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für Kohorte 2 der Studie CL-304 erfüllen und für die auswertbare Daten zur Verfügung stehen. Dies sind 81 Patienten mit 3 SMN2-Kopien, von denen 19 (23,5 %) die Fähigkeit des freien Stehens erreicht haben und 17 (21 %) laufen gelernt haben. Getestet wird auf die folgende Hypothese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		H₀: pAVXS-101 = Historical-PNCR Gegenüber der Alternativhypothese H_{alt}: pAVXS-101 ≠ Historical-PNCR Getestet wird mit einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sollten Patienten eingeschlossen sein, die nicht der ITT-Population entsprechen, d. h. Patienten mit Punktmutationen des SMN1-Gens oder mit dem genetischen Modifikator c.859G>C, so werden diese als Subgruppen separat berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend b + c) für den Datenschnitt vom Juni 2020 waren 14 Patienten in Kohorte 1, 15 Patienten in Kohorte 2 und 1 Patient mit 4 SMN2-Kopien in die Bewertung eingeschlossen. Der 1 Patient mit 4 SMN2-Kopien wurde nur in die Safety-Analysen eingeschlossen. Die Rekrutierung war zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Alle Patienten, die die Behandlung erhalten haben, sind in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) nicht zutreffend b + c) für den Datenschnitt vom Juni 2020 waren 14 Patienten in Kohorte 1 und 15 Patienten in Kohorte 2 und 1 Patient mit 4 SMN2-Kopien in die Bewertung eingeschlossen. Der 1 Patient mit 4 SMN2-Kopien wurde nur in die Safety-Analysen eingeschlossen. Die Rekrutierung war zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Alle Patienten, die die Behandlung erhalten haben, sind in der Ergebnisdarstellung berücksichtigt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist kein Patient aus der Studie ausgeschieden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten: geschätzt Q1/2018 Ende der Rekrutierung: 08. November 2019 Studienende: 29. Januar 2021 für Patienten mit 2 SMN2-Kopien und geschätztes Studienende für Patienten mit 3 SMN2-Kopien Q2/2021 Nach Abschluss der Studie werden die Patienten gebeten, in die Langzeitbeobachtungsstudie einzutreten (bis zu 15 Jahre) um die langfristige Wirksamkeit von Onasemnogen-Abepravovec zu untersuchen (Studie LT-002).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Es handelt sich bei der Studien CL-304 um eine noch laufende Studie, auch für die abgeschlossene Kohorte 1 liegen noch keine finalen Daten vor. Der Patientenfluss wird daher an dieser Stelle nicht graphisch dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitt Juni 2020 hatte kein Patient die Studie vorzeitig beendet. Es waren weiterhin alle 33 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAR (aus [2, 41])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu einer Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie (SMA). Es wurde die Überlegenheit von Nusinersen in einer Dosierung von 12 mg gegenüber Scheinintervention untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 10-monatigen Behandlungs- bzw. 3-monatigen Follow-Up-Phase. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Durchführung einer Interimsanalyse wurde bei 80 Patienten in der Nusinersen-Gruppe und 41 Patienten in der Scheininterventionsgruppe durchgeführt, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen). Die Studie wurde nach vordefinierten Kriterien und erzieltm Wirksamkeitsnachweis frühzeitig beendet. Eine abschließende Analyse wurde zum Datenschnitt 16. Dezember 2016 durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 4 Amendments zum Studienprotokoll. Amendment 1 (25. April 2014): vor Behandlungsstart - Die Änderung betraf Aspekte bzgl. des Studiendesigns. Amendment 2 (20. Juni 2014): vor Behandlungsstart - Zusätzliche Erklärung, dass alle Ereignisse des primären Endpunkts von einem verblindeten zentralen Entscheidungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]) beurteilt werden mussten. - Zusätzliche Erklärung bzgl. der Zuständigkeiten und der Verblindung des Personals, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit einer Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 3 und 4 betrafen nur Japan und Türkei und sind hier nicht im Detail gelistet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, - Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, - Survival of Motor Neuron (SMN)2-Kopienzahl = 2 - Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter von ≤ 6 Monaten (180 Tagen), - Alter ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings, - Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes, - Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien, - Vorliegen entsprechender medizinischer Versorgung wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus (RSV)-Prophylaxe (Palivizumab), soweit verfügbar). Die Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin den Richtlinien, die im Konsensus-Statement für die BSC für SMA aufgeführt werden, - Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen, - Lebt für die Dauer der Studie innerhalb von ca. 9 Stunden (auf dem Landweg) vom teilnehmendem Studienzentrum entfernt; ein Wohnsitz von > 2 Stunden (auf dem Landweg) von einem Studienzentrum entfernt muss durch den Prüfarzt und den medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden, - Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung für die Eltern oder den Erziehungsberechtigten/den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes. Ausschlusskriterien: - Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach < 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend < 96 % ohne Beatmung) während des Screenings, - Anzeichen oder Symptome von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt, - Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert, - Erkrankung des Gehirns oder Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde, - Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten Zentrales Nervensystem (ZNS)-Katheters, - Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden, • Behandlung von SMA mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphénylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation, • Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten, • Die Betreuungsperson des Patienten möchte die Richtlinien der BSC für die Pflege (einschließlich Impfungen und RSV-Prophylaxe, soweit verfügbar) sowie unterstützender Maßnahmen im Hinblick auf Nahrungszufuhr und Beatmung für die Dauer der Studie nicht einhalten, • Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 31 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika (USA) Die Studie wurde durchgeführt von: Ionis Pharmaceuticals, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es gab 2 Behandlungsgruppen: Nusinersen und Scheinintervention. Patienten erhielten 6 Dosen Nusinersen oder 6 Scheininterventionen innerhalb von 10 Monaten. Patienten, die in die Nusinersen-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten Nusinersen mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302. Die bestmögliche Einstichstelle für die Nadel war der Lendenwirbel (L)3/L4-Raum. Es konnte aber auch ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Vor jeder Injektion der Studienmedikation wurden 4 bis 5 ml CSF für die Pharmakokinetik (PK) gesammelt. Das zu verabreichende Volumen wurde basierend auf dem Alter des Patienten am Tag der Dosierung berechnet. So erhielten jüngeren Patienten eine niedrigere Dosis und es wurden geringere Volumina proportional zum geschätzten CSF-Volumen des entsprechenden Alters injiziert. Das so applizierte Dosisvolumen entspricht demnach 5 ml, welches bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren oder bei Erwachsenen verabreicht wird. Patienten, die in die Scheininterventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Es erfolgt jedoch keine LP. Die Einstichstelle wurde mit dem gleichen Verbandsmaterial wie bei der LP versorgt. Die Patienten verweilten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ebenso lange im Untersuchungsraum wie Patienten, die eine LP erhielten. Zur Sicherstellung der Verblindung wurde die Scheinintervention ebenfalls in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfarzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber anwesend.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte: • Anteil der HINE-Responder (Subskala 2), • Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie). Sekundäre Endpunkte: • Anteil der “Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease” (CHOP INTEND)-Responder, • Überlebensrate, • Prozentualer Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigen, • Anteil der “Compound Muscle Action Potential” (CMAP)-Responder, • Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“. Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalzeichen und Gewicht, • Neurologische Untersuchungen, • Körperliche Untersuchungen, • Klinische Laboruntersuchungen (Klinisch-chemische Blutuntersuchungen, Differentialblutbild, Urin-Analyse), • Elektrokardiogramm (EKG), • Gleichzeitig angewendete Arzneimittel.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Wesentliche Änderungen der Zielkriterien: • Die motorische Funktion (HINE) wurde statt als sekundärer als primärer Endpunkt berichtet. • Die Auswertung des CHOP INTEND wurde von einer Veränderung im Vergleich zum Baseline-Wert zu einer Responderanalyse geändert. • Die Endpunkte „Überlebensrate über 13 Monate“ und „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung über 13 Monate benötigten“ wurden in „Überlebensrate“ respektive „Anteil der Patienten, die keine dauerhafte Beatmung benötigten“ abgeändert. • Der tertiäre Endpunkt „Anteil der CMAP-Responder“ wurde zum sekundären Endpunkt benannt. Die genannten Änderungen haben entweder zum Ziel einen früheren Nachweis der Wirksamkeit und somit eine frühere Interimsanalyse zu ermöglichen oder die Interpretation der Daten zu verbessern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für diese Studie basiert auf einer Verdoppelung der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Scheinintervention. Basierend auf Finkel et al. 2014a beträgt die mediane Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung ab Randomisierung in der Gruppe mit Scheinintervention fünf bis sechs Monate. Bei einer 2:1-Randomisierung und drei Monaten Follow-up, würde mit 111 Patienten eine etwa 80 %ige Power vorliegen um eine Verdoppelung in der medianen Zeit bis zum Tod oder Zeit bis zur dauerhaften Beatmung für die Nusinersen-Gruppe gegenüber der Gruppe mit Scheinintervention mit einem 5 %igen Signifikanzniveau erzielen zu können. Für den primären Endpunkt wird die Power auf etwa 60 % geschätzt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nusinersen-behandelten und Patienten unter Scheinintervention zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (N ~ 80 Patienten) zu zeigen. Dies trifft zu, wenn sich drei Responder in der Gruppe mit Scheinintervention ($3/26 = 11,5\%$) sowie 20 Responder in der Nusinersen-Gruppe ($20/52 = 38,5\%$) befinden und $\alpha = 0,035$ ist. Bei der abschließenden Auswertung, mit $\alpha = 0,03$, würden bei 111 Patienten etwa 78 % der Patienten eine Ansprechrate von 38,5 % in der Nusinersen-Gruppe gegenüber 11,5 % in der Gruppe mit Scheinintervention aufweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Durchführung einer Interimsanalyse kann nach etwa 80 Patienten erfolgen, die für mindestens 183 Tage nach Studieneinschluss beobachtet werden konnten (einschließlich derjenigen Patienten, die starben oder vorzeitig abbrachen).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Mit Hilfe eines interaktiven Voice/Web-Response-Systems (IXRS) wurden Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen oder Scheinintervention randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn): ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der vom IXRS-Hersteller erzeugten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Studienpersonal, welches direkt an der Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention beteiligt war, war nicht verblindet. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden. c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Sicherstellung der Verblindung wurde Nusinersen in einem separaten Raum von qualifiziertem Studienpersonal, das nicht verblindet war, verabreicht. Bei der Behandlung waren weder die Eltern noch Prüfarzte, Studienkoordinatoren oder Endpunkterheber im Behandlungsraum anwesend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: 1. Intention-to-treat (ITT) Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 2. (I)ES: umfasst die Teilpopulation, die die Bewertungen an Tag 183, 302 oder 394 durchlaufen hatte. Bei allen Patienten mussten mindestens 190 Tagen (183 Tage plus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datenschnitt für die Interimsanalyse liegen. Bei Patienten, die hingegen verstarben, mussten mindestens 176 Tagen (183 Tage minus ein 7-Tage-Fenster) zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem angestrebten Datenschnitt liegen. 3. Per-protocol-Set (PPS): Teilpopulation der ITT, die mindestens die ersten vier Dosen der Studienmedikation/Scheinintervention erhielten und die Wirksamkeitsbewertungen zu Baseline und Tag 183 durchliefen. Zudem lagen keine signifikanten Protokollabweichungen, die Wirksamkeitsbewertungen beeinflussen würden, vor. 4. Safety Set: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis/Scheinintervention erhalten haben. 5. PK Set: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer auswertbaren PK-Probe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für kontinuierliche Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der analysierten Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde eine zusammenfassende Statistik mit der Anzahl der randomisierten und/oder behandelten Patienten, der Anzahl der analysierten Patienten und dem Prozentsatz der Patienten mit Daten in jeder Kategorie sowie der Häufigkeitsverteilung dargestellt. Baseline war definiert als die Messung während des Screenings, mit Ausnahme des CHOP INTEND, hierbei wurde der Mittelwert von zwei Bewertungen während des Screenings verwendet. Wenn es mehr als zwei Bewertungen während des Screenings gab, wurden die letzten zwei Bewertungen vor der 1. Dosis zur Ableitung des Baselinewertes des CHOP INTEND herangezogen. Für alle „Zeit bis zum Ereignis“ (Time-to-Event)-Endpunkte (z. B. Zeit bis zum Tod oder dauerhafte Beatmung), wurde das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention als Referenzzeitpunkt verwendet. Falls das Datum der ersten Dosis/Scheinintervention nicht vorlag, wurde das Datum der Randomisierung verwendet. Die statistische Software, SAS® Version 9.3 (oder höher) wurde für alle Zusammenfassungen und statistischen Auswertungen verwendet. HINE-Responder – motorische Meilensteine Für die Interimsanalyse der motorischen Meilensteine wurde das IES verwendet. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt der HINE-Responder wurde die Lan-DeMets linear alpha spending function angewendet. Dies erfolgte unter der Annahme, dass 70 % (78/111) der Patienten eine Bewertung erfahren haben. Bei der Interimsanalyse wurde von einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,035$ ausgegangen. Bei der abschließenden Analyse von einem $\alpha = 0,03$. Der Unterschied im Anteil der Responder zwischen Nusinersen und Patienten mit Scheinintervention wurde mit logistischer Regression mit der Anzahl der motorischen Meilensteine bei Baseline, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als Kovariaten berechnet. Wenn die Anzahl der Responder in jeder Gruppe weniger als fünf betrug, wurde stattdessen der exakte Fisher-Test verwendet. Sensitivitätsanalysen: • Ausschluss von Patienten, die keine Bewertung an Tag 183, 302 oder 394 erfuhren (ITT/IES), • Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht nur in mehr Kategorien des HINE eine positive Veränderung im Gegensatz zu einer Verschlechterung erfuhren, sondern nur diejenigen die eine positive Veränderung des HINE aufwiesen (ITT/IES), • Anteil der HINE-Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um zwei Punkte ohne bewusstes Greifen, • Anteil der HINE-Responder ohne Patienten, die keine Bewertung zu Baseline aufwiesen, • Anteil der HINE-Responder im Safety Set/IES, • Anteil der HINE-Responder im PPS. Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Auswertung erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT, bewertet durch das EAC). Sensitivitätsanalysen: • Analyse anhand der tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation, • Analyse anhand Cox-Regression (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (PPS/EAC), • Gewichteter Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven (ITT/EAC), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/Analyse der „falsch positiven“). „Falsch positive“ umfasst Patienten, die gemäß EAC permanent beatmet werden müssen, aber die Beatmung war unter 16 Stunden pro Tag zum Ende der Studie (insbesondere die letzten vier Wochen), • Analyse anhand Log-rank Test und Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/ungeachtet der reversiblen Ereignisse), • Analyse anhand des Fleming-Harrington Test stratifiziert nach Krankheitsdauer bei Screening mit $p = 0$ und $q = 0,5$ (ITT/EAC). CHOP INTEND-Responder Die Auswertung erfolgte anhand logistischer Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/IES) Sensitivitätsanalysen: • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (ITT/ tatsächlichen Zuteilung der Studienmedikation), • Logistische Regression (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe) (PPS). • Ausschluss von Patienten mit fehlender Baseline-Bewertung Zusätzliche Auswertung: Veränderung des CHOP INTEND zu Baseline Die Auswertung erfolgte anhand: • Joint rank Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES), • Trimmed mean Methode (unter Berücksichtigung von Tod und Studienabbruch) (ITT/IES). Zusätzliche Auswertung: Änderungsrate des Gesamtscores des CHOP INTEND • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt), • Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		geschätzt; bei verstorbenen Patienten wurde ein Wert von Null angenommen), - Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und CHOP INTEND Gesamtscore zu Baseline (ITT/IES; bei lebenden Patienten ohne dauerhafte Beatmung wurde die Änderungsrate anhand einer linearen Regression geschätzt). Überlebensrate Die Auswertung der „Zeit bis zum Tod“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT) Sensitivitätsanalysen: - Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT), - Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (PPS). Prozentualer Anteil der Patienten ohne dauerhafte Beatmung Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test stratifiziert nach der Erkrankungsdauer bei Screening (ITT/EAC). Sensitivitätsanalysen: - Analyse anhand Cox-Regression mit den Variablen Behandlung und Krankheitsdauer bei Screening (ITT/EAC), - Analyse anhand Log-rank Test stratifiziert nach Krankheitsdauer (PPS/EAC). CMAP-Responder mit CMAP Amplitude am Fibula Nerv von ≥ 1 mV Die Auswertung erfolgte anhand einer logistischen Regression mit den Kovariaten CMAP Amplitude des Fibula Nerven, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening (exakter Fisher-Test bei weniger als fünf Respondern pro Gruppe). Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung in den Subgruppen „Patienten unterhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ bzw. „Patienten oberhalb der mittleren Erkrankungsdauer“ Die Auswertung „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses ODER Tracheotomie)“ erfolgte anhand des Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (ITT/EAC: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]). Sensitivitätsanalysen: - Log-rank Test oder Cox-Regression mit der Variablen Behandlung (PPS: Subpopulation an Patienten, die eine Krankheitsdauer unterhalb/oberhalb des Medians in der Studie aufweisen [Patienten, die eine Krankheitsdauer gleich dem Median aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen]),

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Auswertung erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse adjustiert für die Krankheitsdauer bei Baseline, Alter bei Baseline, Geschlecht und Ethnie für die ITT und PPS. Zwei zusätzliche Analysen betrafen Patienten, die Wachstumsparameter nicht erreichten (unzureichendes Wachstum). Die 1. Analyse betraf Patienten, die unter dem 5. Gewichtsperzentil lagen. Die 2. Analyse beinhaltete Patienten, deren Gewicht um mehr als zwei Hauptperzentilen abnahm. Der Anteil an Patienten mit unzureichendem Wachstum wurde anhand logistischer Regression mit den Variablen Behandlungsgruppe, Krankheitsdauer bei Screening, Alter bei Symptombeginn und Wachstumsparameter bei Baseline berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori geplante Subgruppen umfassten: • Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) • Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen) • Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 122 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme Nusinersen (81 Patienten) und Scheinintervention (41 Patienten) randomisiert. b) Es erhielten 121 Patienten die geplante Behandlung. Ein Patient der Nusinersen-Gruppe erhielt keine Studienmedikation. c) Abschließende Analyse: Es wurde die ITT-Population von 121 Patienten berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die ITT-Population umfasst 121 Patienten. 89 (74 %) der Patienten beendeten die Studie (81 % der Nusinersen-Gruppe und 59 % der Scheininterventionsgruppe). Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war niedriger in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe (59 % vs. 63 % in der Scheininterventionsgruppe). 39 von 80 Patienten (49 %) in der Nusinersen-Gruppe und 13 von 41 Patienten (32 %) in der Scheininterventionsgruppe beendeten die Studie aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie. 13 von 80 Patienten (16 %) in der Nusinersen-Gruppe und 16 von 41 Patienten (39 %) in der Scheininterventionsgruppe verstarben. Für zwei Patienten (3 %) der Nusinersen-Gruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen und die Behandlung beendet. Für einen Patienten (2 %) der Scheininterventionsgruppe wurde die Einverständniserklärung zurückgezogen, nachdem alle geplanten Scheininterventionen durchgeführt worden waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studie frühzeitig aufgrund von erzieltm Wirksamkeitsnachweis beendet Behandlungsstart: 21. August 2014 Behandlungsende: 21. November 2016 Finaler Datenschnitt: 16. Dezember 2016 Finale Daten: 10. Februar 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie frühzeitig aufgrund von erzieltm Wirksamkeitsnachweis beendet, geplantes Studienende nach 14 Monaten. Das Langzeit-Follow-Up läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

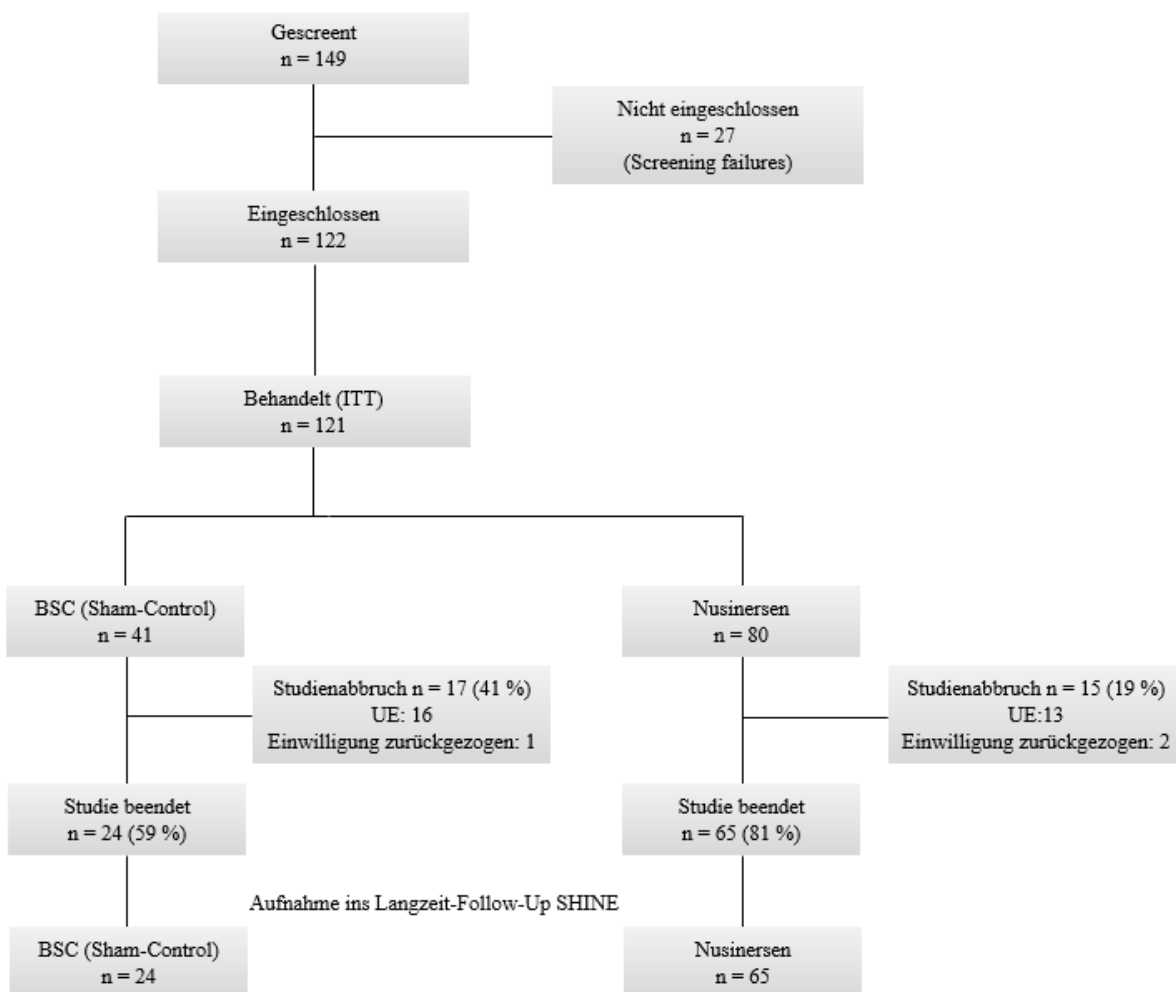


Abbildung 4-39: Patientenfluss Studie ENDEAR

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SHINE [5]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und 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.
Einleitung		
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 <i>SMN2</i>-Gens. 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Die Studie wird an 20 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Länder: Australien, Argentinien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Katar, Taiwan, Türkei, USA Patienten qualifizierten sich für die Teilnahme an der Studie, wenn sie nachfolgende Kriterien erfüllten. Einschlusskriterien: • Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten, • Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis, • Genetische Dokumentation der homozygoten Deletion, der homozygoten Mutation oder der Compound-Heterozygotie von 5q SMA, • Genetische Dokumentation von zwei oder drei SMN2-Kopien, • CMAP von ≥ 1 mV bei Baseline, • Bei Studieneintritt adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes, • Altersgerechtes Körpergewicht ≥ 3. Perzentil auf Basis landesspezifischer Richtlinien, • Schwangerschaftsdauer zwischen 37 und 42 Wochen bei Einzelgeburten, 34 bis 42 Wochen bei Zwillingen • Fähigkeit, alle Untersuchungen, Messungen und Studienbesuche vollständig zu absolvieren, sowie Vorliegen einer angemessenen psychosozialen Unterstützung der Eltern oder des Erziehungsberechtigten/des Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes. Ausschlusskriterien: • Hypoxämie (Sauerstoffsättigung wach oder schlafend < 96 % Sauerstoffsättigung ohne Beatmung oder mit Beatmung. In Höhen 1 000 m: Sauerstoffsättigung < 92 % wach oder schlafend ohne Beatmung oder mit Beatmung), • Anzeichen oder Symptome von SMA bei Screening oder unmittelbar vor der 1. Dosis (Tag 1), die nach Einschätzung des Prüfarztes stark auf SMA hindeuten, • Vorliegen einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, welche eine systemische antivirale oder

		antimikrobielle Therapie zu jeglichem Zeitpunkt während des Screenings erfordert, • Erkrankung des Gehirns oder des Liquors, welche eine LP, die Zirkulation der Rückenmarksflüssigkeit oder die Sicherheitsbewertungen stören würde, • Vorliegen eines implantierten Shunts für die Drainage von Liquor oder eines implantierten ZNS-Katheters, • Vorgeschichte von bakterieller Meningitis oder viraler Enzephalitis, • Klinisch relevante Anomalien bei hämatologischen Parametern oder Parametern der klinischen Chemie bei Screening, welche den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für den Studieneinschluss machen würden, • Behandlung mit einem zur Behandlung von SMA nicht zugelassenen Wirkstoff (z. B. Salbutamol/Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff etc.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder zu jedem Zeitpunkt während der Studie; jegliche Vorbehandlung mit Gentherapie, Antisense-Oligonukleotiden oder Zelltransplantation, • Diagnose des neonatalen Atemnotsyndroms, welches eine Surfactant-Ersatztherapie oder eine invasive Beatmung erfordert, • Eltern oder Erziehungsberechtigte des Patienten sind nicht in der Lage, die Art, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studie zu verstehen oder stimmen nicht zu, den im Protokoll definierten Ablaufplan bezüglich der Untersuchungen einzuhalten, • Anhaltender medizinischer Zustand, der die Durchführung und die Untersuchungen der Studie nach Einschätzung des Prüfarztes stören würde. Beispiele hierfür sind medizinische Behinderungen mit Ausnahme von SMA, welche die Untersuchung der Sicherheit stören würde oder die Fähigkeit des Patienten einschränken würde, sich den Untersuchungen zu unterziehen, • Andere nicht näher bezeichnete Gründe, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors den Einschluss des Patienten nicht möglich machen. 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:
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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. Die bestmögliche Einstichstelle für die Nadel war der L3/L4-Raum. Es konnte ein Segment oberhalb oder ein bis zwei Segmente unterhalb dieser Stelle appliziert werden. Ein Spinalultraschall konnte für die LP verwendet werden. Eine Lokalanästhesie konnte ebenfalls eingesetzt werden. Nach der Gabe am 1. Tag sollten die Patienten mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff zur Überwachung am Studienzentrum bleiben. nach den Gaben an Tag 15 und an den folgenden Tagen nach Verabreichung sollten die Patienten für mindestens sechs Stunden am Studienzentrum verbleiben. Eine Übernachtung war nach Einschätzung des Prüfarztes optional. Zusätzliche Sicherheitsüberwachungen fanden via Telefon statt.
5	Ziele	Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests vor Symptombeginn festgestellt, um somit die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich der Verhinderung oder Abschwächung von SMA-Symptomen zu untersuchen.

6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	Primärer Endpunkt: 1. Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung (invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden/Tag durchgehend für > 7 Tage ODER Tracheotomie) 2. Überlebensrate, 3. Erreichen motorischer Meilensteine gemäß HINE- Responder (Subskala 2), 4. Erreichen motorischer Meilensteine anhand der Kriterien der WHO, 5. Änderung im Vergleich zu Baseline im CHOP INTEND, 6. Änderung im Vergleich zu Baseline im HFMSE 7. Änderung der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline (Gewicht gemäß Alter/Größe, Kopfumfang, Brustumfang, Verhältnis Kopf- zu Brustumfang, Armumfang). Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: 8. UE und SUE 9. Klinische Laborparameter, 10. EKG, 11. Vitalzeichen 12. Neurologische Untersuchungen Pharmakokinetische Endpunkte: 13. Nusinersenspiegel im Liquor, 14. Nusinersenspiegel im Plasma. Zusätzliche Endpunkte: 15. Veränderung im Vergleich zu Baseline im CMAP, 16. 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 undinvasive 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), 22. 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
---	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 aufweist • Interim Efficacy Set (ES): Teilpopulation der ITT, die die Bewertungen an Tag 64 erhielten ODER verstorbenen 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,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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, • Basis der Analyse stellt die ITT dar. Meilensteine gemäß HINE oder WHO • Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß HINE oder WHO erreichen ▪ Kaplan-Meier-Methode • Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß dem Alter (13 und 24 Monate) erreicht haben, • Medianes Alter bei Erreichen eines Meilensteins • Anteil der Patienten, die einen motorischen Meilenstein gemäß WHO mit 3, 4 und 5 Jahren erreichen • Anteil der Patienten, die eine prädefinierten Schwellenwert (HINE: Verbesserung um $\geq 1, 2, 3, 4$ 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		0 erfolgen musste, damit dies als Verschlechterung gilt. Patienten, die verstarben oder die Studie abbrachen bei oder vor dem Studienbesuch wurden als Non- Responder betrachtet und im Nenner einbezogen. • Basis der Analyse stellt die ITT dar. CHOP INTEND • Veränderung des CHOP INTEND im Vergleich zu Baseline bis der maximale Score von 64 Punkten erreicht wird, • Veränderung einzelner Komponenten des CHOP INTEND pro Studienbesuch • Basis der Analyse stellt das ES dar. • Umgang mit fehlenden Werten: Fehlende Daten wurden auf der Ebene der einzelnen CHOP INTEND-Items imputiert. Bei fehlendem Postbaseline-Wert wurde der Baseline-Wert fortgeschrieben. Lineare Interpolation fand Anwendung sofern vor und nach dem fehlenden Wert Werte vorlagen. Lag der fehlende Wert beim letzten Besuch vor, wurde der niedrigste Wert angenommen, der bei diesem Besuch bei allen Probanden mit derselben SMN2-Kopienanzahl vorlag. Patienten mit einem CHOP INTEND-Score > 64 (Test wurde nicht mehr durchgeführt) wurden nicht imputiert. HFMSE • Nur bei Kindern mit einem CHOP INTEND Score > 64 Punkte • Veränderung des HFMSE im Vergleich zu Baseline, • Anteil der Patienten, die Schwellenwerte (Verbesserung um $\geq$ 40, 50, 60 Punkte; Verbesserung um $\geq$ 1, 2, 3 Punkte) des Gesamtscores erreichen. • Umgang mit fehlenden Werten: Wenn $\leq$ 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 wird 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-Wachstumsperszentilen analysiert • Anteil der Patienten:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Versagen des Wachstums: Gewicht gemäß Alter unter 5. Perzentil (basierend auf WHO Wachstumskurven), ○ Versagen bzgl. der Wachstumsgeschwindigkeit: Gewicht gemäß Alter ≥ 2 Hauptperzentilen über einen Zeitraum von 6 Monaten Klinisch manifeste SMA • Anteil der Patienten, die eine klinisch manifeste SMA entwickelten • Bedingungen für eine klinisch manifeste SMA ○ Bei einem Alter von 13 oder 24 Monaten, wenn das Gewicht unter das 5. Perzentil (basierend auf WHO Wachstumskurven) fällt, oder Abnahme von ≥ 2 Gewichtssperzentilen im Vergleich zu Baseline, oder bei Anwendung einer perkutanen Magensonde ○ Patienten, die WHO Meilensteine nicht erreichen (Bei einem Alter von 13 und 24 Monaten: Fähigkeit zu sitzen ohne ○ Unterstützung, Stehen mit Hilfe, Krabbeln; bei einem Alter von 24 Monaten zusätzlich: Laufen mit Unterstützung, freies Stehen und selbstständige Gehen) ○ Patienten, die die Therapie abbrechen oder vor einem Alter von 13 oder 24 Monaten sterben Pharmakokinetische Parameter • CSF Konzentrationen, • Plasmakonzentration, • Positive Antikörperreaktionen (anhaltend vs. kurzzeitig), • Basis der Analyse stellt das PK-Set dar. CMAP • Veränderung des CMAP am Ulnar Nerv im 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: $\% \text{ Fatigue} = 100 * (\text{zurückgelegte Strecke in der 1. Minute} - \text{zurückgelegte Strecke in der 6. Minute}) / \text{zurückgelegte Strecke in der 1. Minute}$ • Veränderung zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anzahl der Patienten, die ≥ 30 Meter laufen Analyse von SMA Geschwistern Erfassung der Unterschiede im Alter zu Symptombeginn, Alter bei Tod, Alter bei Beatmungsbeginn, erreichte motorische Funktion Erfassung Biomarker Konzentration Veränderung zu Baseline der pNF-H Konzentration Sicherheitsdaten Die Analysen der Sicherheitsdaten beinhaltet UEs, Labordaten, EKGs, Vitalzeichen und neurologische Untersuchungen und wurden am ITT Set durchgeführt UEs - Inzidenz der UEs (UEs des höchsten Schweregrades jedes Patienten wurden hierbei gezählt), - Darstellung gemäß Schweregrad, - Darstellung der UEs, welche durch die Studienmedikation bedingt sind. SUEs - Inzidenz der SUEs vor der Behandlung und SUEs. UEs, die zu Therapieabbruch führten - Inzidenz der UEs, die zu Therapieabbruch führten. Tod - Inzidenz der UEs, die zum Tod führten. Neurologische Untersuchungen (anhand Subskala 1 und 3 des HINE) - Veränderung im Vergleich zu Baseline.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flowchart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 30 Patienten gescreent. Fünf Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht (CMAP > 1mV: ein Patient, nicht zwei oder drei SMN2- Kopien: ein Patient, keine 5q Deletion/Mutation/Compound-Heterozygotie: ein Patient, CMAP > 1mV und keine SMA Symptome: zwei Patienten) 25 Patienten qualifizierten sich für die Studie und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Hiervon erhielten alle Patienten eine 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
14	Baseline Daten	Siehe Tabelle 4-47
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Für die Auswertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Patientenzahlen ausgewertet: 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 CHERISH, Nusinersen in SHINE n = 42 Gruppe 2B: erhielten 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 n = 13 Gruppe 5: erhielten Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE n = 20 Total n = 292
a: TREND Statement Quelle: Nusinersen Dossier Biogen (2020) [5] 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		

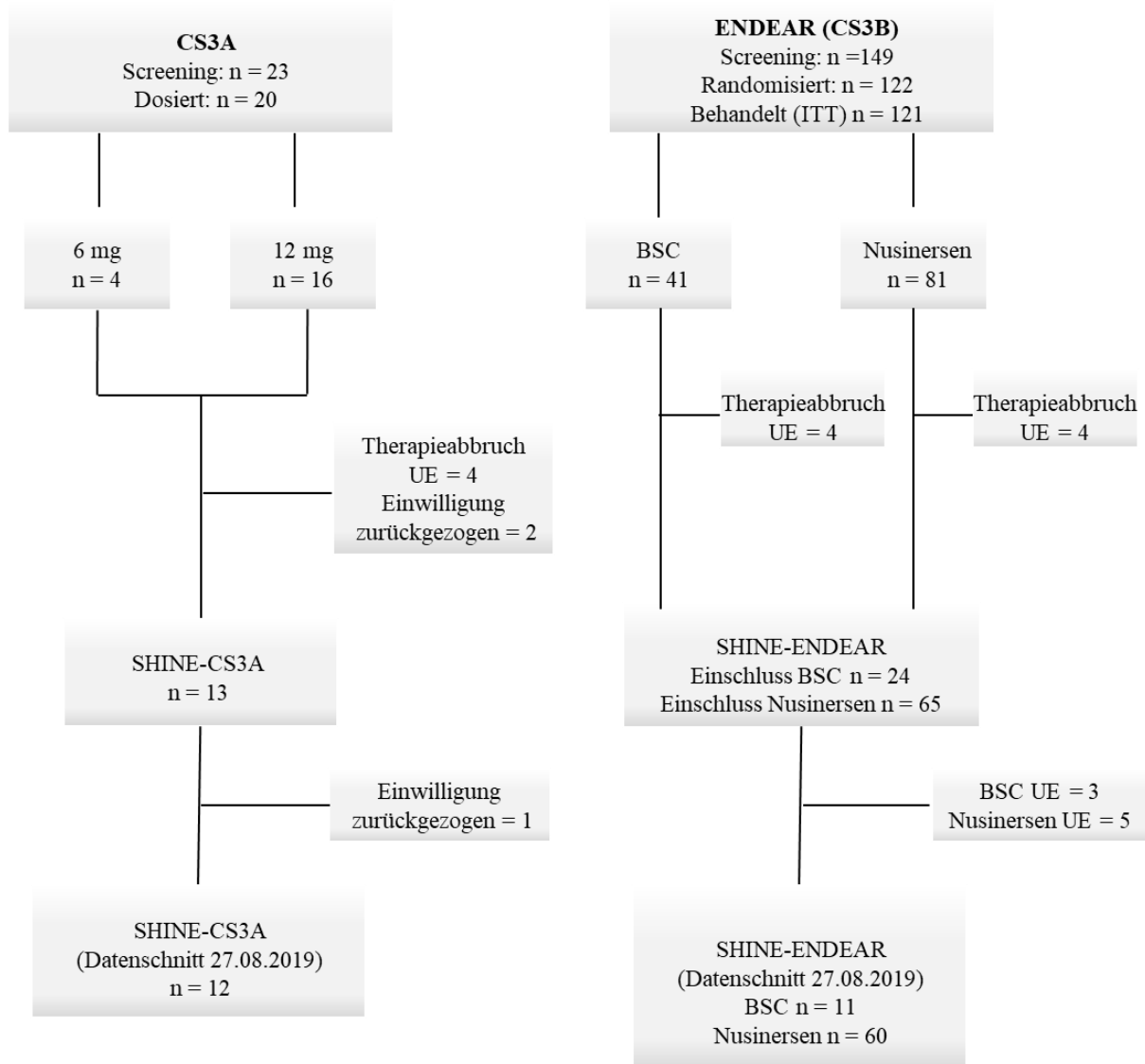


Abbildung 4-40: Patientenfluss Studie SHINE

Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CS3A [5, 64, 106]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik verschiedener intrathekal verabreichter Nusinersen-Dosen (ISIS 396443) bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie (SMA).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Offene, nicht-randomisierte, Phase II Dosisesskalationsstudie Die abgeschlossene Phase II-Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 18-monatigen Behandlungs-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	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.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Information liegt nicht vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien [106]: • Genetische Dokumentation von 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation) • Beginn klinischer Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit SMA im Alter von ≥ 21 Tagen und < 6 Monaten (180 Tagen) • Bei Studieneintritt nach Ansicht des Prüfarztes eine angemessene Ernährung und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) erhalten • Körpergewicht > 5. Perzentil für das Alter gemäß den CDC-Richtlinien (Center of Disease Control and Prevention) • Die medizinische Versorgung erfüllt und wird voraussichtlich weiterhin die Richtlinien erfüllen, die in der Konsenserklärung für den Standard der Versorgung in SMA (Wang et al. 2007) nach Ansicht des Site Investigators festgelegt sind • Gestationsalter von 35 bis 42 Wochen und Gestationskörpergewicht ≥ 2 kg • Für die Dauer der Studie müssen Patienten innerhalb von ca. 9 Stunden Fahrtzeit von einem teilnehmenden Studienzentrum entfernt bleiben. Ein Wohnort > 2 Stunden Fahrt entfernt von einem Studienzentrum muss vom Prüfarztes und dem medizinischen Monitor der Studie genehmigt werden • Kann alle Studienverfahren, Messungen und Besuche abschließen, und Eltern oder Erziehungsberechtigte / Teilnehmer haben nach Ansicht des Prüfarztes ausreichend unterstützende psychosoziale Umstände Ausschlusskriterien [106]: • Hypoxämie (O₂-Sättigung wach $< 96\%$ oder O₂-Sättigung schlafend $< 96\%$, ohne Beatmungsunterstützung) • Vorhandensein einer unbehandelten oder unzureichend behandelten aktiven Infektion, die zu jedem Zeitpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während des Screeningzeitraums eine systemische antivirale oder antimikrobielle Therapie erfordert • Vorgeschichte von Erkrankungen des Gehirns oder des Rückenmarks, die die Verfahren zur Lumbalpunktion (LP), die Liquorzirkulation oder Sicherheitsbewertungen beeinträchtigen würden • Vorhandensein eines implantierten Shunts zur Drainage von Liquor cerebrospinalis (CSF) oder eines implantierten Katheters des Zentralnervensystems (ZNS) • Anamnese einer bakteriellen Meningitis • Klinisch signifikante Anomalien der hämatologischen oder klinisch-chemischen Parameter, wie vom Prüfarzt beim Screening bewertet, die den Teilnehmer für die Aufnahme ungeeignet machen würden • Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat (z. B. Albuterol, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphenylbutyrat, Salbutamol, Valproat, Hydroxyharnstoff usw.), einem biologischen Wirkstoff oder einem Gerät innerhalb von 90 Tagen vor der Aufnahme oder jederzeit während der Studie. Jede Vorgeschichte von Gentherapie oder Zelltransplantation • Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Teilnehmer sind nicht in der Lage, Art, Umfang und mögliche Folgen der Studie zu verstehen, oder erklären sich nicht damit einverstanden, den im Protokoll festgelegten Bewertungsplan einzuhalten • Laufender medizinischer Zustand, der laut Prüfarzt die Durchführung und Bewertung der Studie beeinträchtigen würde. Beispiele sind andere medizinische Behinderungen als SMA, die die Bewertung der Sicherheit beeinträchtigen oder die Fähigkeit des Teilnehmers beeinträchtigen würden, sich Studienverfahren zu unterziehen • HINWEIS: Möglicherweise gelten andere protokolldefinierte Einschluss- / Ausschlusskriterien.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in einem Zentrum in Kanada und an 3 Zentren in den USA (<i>United States of America</i>) durchgeführt. Die Studie wurde durchgeführt von Biogen GmbH.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die ersten 4 Patienten erhielten 6 mg Nusinersen an Tag 1, 15 und 85 (Aufsättigungsdosen) und anschließend alle 4 Monate 12 mg Nusinersen. Die restlichen 16 Patienten erhielten 12 mg Nusinersen an Tag 1, 15 und 85 und anschließend alle 4 Monate. 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.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Primärer Endpunkt: • Prozentualer Anteil der Patienten, die beim letzten Besuch eine Verbesserung der motorischen Meilensteine gemäß Subskala 2 des HINE erreicht haben [Zeitraum: Tag 1352 oder vorzeitige Beendigung]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: • Ereignisfreies Überleben zum Studienende [Zeitraum: Bis Tag 1638] ◦ Das ereignisfreie Überleben wurde definiert als der Prozentsatz der Patienten, die am Leben waren und keine dauerhafte Beatmung benötigten (definiert als Tracheotomie oder die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Beatmung von ≥ 16 Stunden / Tag für mindestens 2 Wochen ohne akute reversible Krankheit). Das ereignisfreie Überleben wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. • Prozentualer Anteil der Patienten mit verbesserter Motorik beim letzten Besuch gemäß CHOP-INTEND-Motorfunktionsskala [Zeitraum: Tag 1352 oder vorzeitige Beendigung] • Änderung der neuromuskulären Elektrophysiologie beim letzten Besuch, gemessen durch die Änderung der CMAP-Amplitude gegenüber dem Ausgangswert [Zeitraum: Ausgangswert, Tag 1072] • Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (AEs) und / oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) [Zeitraum: bis Tag 1352] • Konzentration von Nusinersen in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) [Zeitraum: Tag 1135 (Predose)] • Pharmakokinetische Parameter von Nusinersen im Plasma: Maximale Konzentration (C_{max}) [Zeitraum: Tag 1 (Vor Dosierung und 1, 2 und 4 Stunden nach Dosierung) und Tag 2 (24 Stunden nach Dosierung)] • Pharmakokinetische Parameter von Nusinersen im Plasma: Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) [Zeitraum: Tag 1 (Vor Dosierung und 1, 2 und 4 Stunden nach Dosierung) und Tag 2 (24 Std. nach Dosierung)] • Pharmakokinetische Parameter von Nusinersen im Plasma: Fläche unter der Plasmakonzentration Zeitkurve vom Zeitpunkt der IT-Dosis bis zu vier Stunden nach der Dosierung (AUC₀₋₄) [Zeitraum: Tag 1 (vor Dosierung und 1, 2 und 4 Stunden [Stunde] nach Dosierung) und Tag 2 (24 Stunden nach der Dosierung)]
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ursprünglicher primärer Endpunkt der Studie (Änderung am 22. April 2013 auf clinicaltrials.gov veröffentlicht): • Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen [Zeitraum: Die Patienten werden für die Dauer der Studie beobachtet; erwartete 52 Wochen] • Grund für die Änderung: Information nicht verfügbar. Ursprüngliche sekundäre Endpunkte (Änderung am 22. April 2013 auf clinicaltrials.gov veröffentlicht):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Plasma-Pharmakokinetik [Zeitraum: Plasma zum Zeitpunkt 1, 2, 4 und 24 Stunden nach der Dosierung] - die maximal beobachtete Plasmawirkstoffkonzentration (C_{max}) - die Zeit, um C_{max} im Plasma zu erreichen (T_{max}) - die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC- <i>Area Under the Curve</i>) vom Zeitpunkt der intrathekalen Dosis bis zur letzten entnommenen Probe (20 Stunden nach der Dosierung) - Grund für die Änderung: Information nicht verfügbar. Ursprüngliche andere prespezifizierte Endpunkte (Änderung am 22. April 2013 auf clinicaltrials.gov veröffentlicht): - CSF-Pharmakokinetik [Zeitraum: CSF am Tag 1, Tag 15 und Tag 85] - Die beobachtete CSF-Wirkstoffkonzentration
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Information nicht verfügbar.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde am 26. Januar 2016 eine Interimsanalyse durchgeführt [64]. (Weitere Informationen stehen nicht zur Verfügung).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Angaben zur Interimsanalyse Jan 2016 [64]: Alle Teilnehmer wurden in den Sicherheits- und pharmakokinetischen Analysen eingeschlossen. Die gemäß Protokoll durchgeführten Wirksamkeitsanalysen umfassten alle Teilnehmer, die alle Aufsättigungsdosen und die Bewertung von Tag 92 erhalten haben. Ein zusätzlicher Teilnehmer mit 3 SMN2-Kopien war auf Grund eines Deckeneffektes (CHOP-INTEND-Wert zu Baseline von 64 das maximal Wert) von der CHOP-INTEND-Analyse ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Teilnehmer waren in der 12-mg-Dosisgruppe (n = 14). Für HINE-2, CHOP-INTEND und CMAP wurde der Ausgangswert und dem letzten Erhebungszeitpunkt nach der Behandlung mittels Wilcoxon Signed-Rank-Test verglichen. Alter beim Tod oder bei dauerhafter Beatmung wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven geschätzt und mit einer historischen Kohorte mittels Log-Rank-Test verglichen. Intensität der SMN-Proteinfärbung in Neuronen von behandelten Säuglingen mit SMA wurde verglichen mit unbehandelten Patienten mittels zweifaktorieller ANOVA.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Gescreent: 23 Patienten Eingeschlossen: 20 Patienten Studie abgebrochen 6 Patienten Studie beendet: 14 Patienten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) keine Randomisierung b) 20 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten. c) alle behandelten Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt (Aufteilung nach 6-mg-Gruppe und 12-mg-Gruppe).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 23 Patienten gescreent. Davon wurden 20 Patienten in die Studie aufgenommen. Gründe für den Ausschluss: 1 Patient hypoxisch-bradikardes Ereignis, das zu einer Intubation führte in der Screeningphase; 1 Patient mit Anomalie des Herzens). Ein Patient verließ die Studie vor der 1. Dosis auf Grund einer respiratorischen Insuffizienz nach einer akuten Infektion.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 3. Mai 2013 Rekrutierung abgeschlossen: 9. Juli 2014 Studie abgeschlossen: Juni 2017 Die abgeschlossene Phase II-Studie bestand aus einer 21-tägigen Screeningphase und einer anschließenden 18-monatigen Behandlungs- und 3-monatigen Follow-up-Phase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

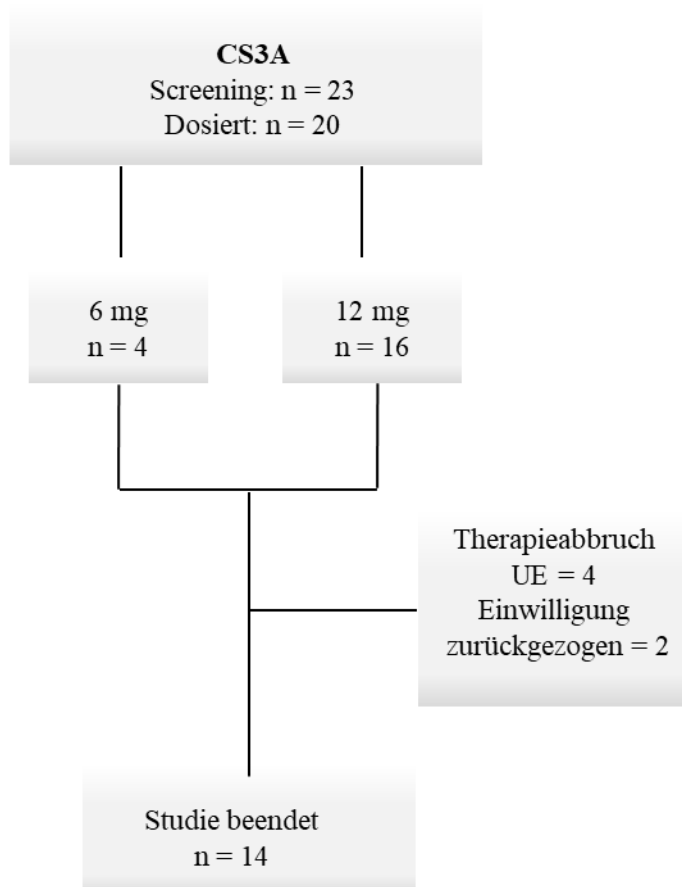


Abbildung 4-41: Patientenfluss Studie CS3A

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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-303

Studie: CL-303 (Phase 3, open-label, single-arm, single-dose, gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2-copies delivering AVXS-101 by intravenous infusion)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CL-303	CL-303 CSR
Studienprotokoll der Studie CL-303	CL-303 CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CL-303 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-303 durchgeführt wurden.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-303 durchgeführt wurden.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Interventionsgruppen (Nusinersen 12 mg) der Studien ENDEAR, CS3A sowie für spätere Zeitpunkte Daten für diese Patienten der OLE-Studie SHINE herangezogen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-303 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: CHOP INTEND**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber und Patienten ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-302

Studie: CL-302 (Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CL-302	CL-302 CSR
Studienprotokoll der Studie CL-302	CL-302 CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CL-302 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-302 durchgeführt wurden.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-302 durchgeführt wurden.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Interventionsgruppen (Nusinersen 12 mg) der Studien ENDEAR, CS3A sowie für spätere Zeitpunkte Daten für diese Patienten der OLE-Studie SHINE herangezogen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-302 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gesamtmortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: CHOP INTEND**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Hospitalisierungen**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber und Patienten ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-III-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CL-101 und Langzeit-Follow-Up (LT-001)

Studie: CL-101 (Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101) und Langzeit-Follow-Up (LT-001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CL-101	CL-101 CSR
Studienprotokoll der Studie CL-101	CL-101 CSP
Publikation der Studienergebnisse	Mendell 2017, Al-Zaidy 2018
Studienprotokoll der Studie LT-001	LT-001 CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-101 durchgeführt wurden.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen, die unabhängig von der Studie CL-101 durchgeführt wurden.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Interventionsgruppen (Nusinersen 12 mg) der Studie ENDEAR und CS3A sowie für spätere Zeitpunkte Daten für diese Patienten der OLE-Studie SHINE herangezogen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CL-101 handelt es sich um eine einarmige Studie. Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: CHOP INTEND**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Hospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENDEAR

Studie: ENDEAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation der Studie ENDEAR	Finkel et al. 2017
Modul 4 des Herstellerdossiers (Biogen GmbH, 2017)	M4 Biogen 2017
Modul 4A.1 des Herstellerdossiers (Biogen GmbH, 2020)	M4A.1 Biogen 2020

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

„Die Studie ENDEAR ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit und Pharmakokinetik von intrathekal verabreichtem Nusinersen im Vergleich zu Scheinintervention bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie, untersucht.“ [41]

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Patienten, Eltern/Erziehungsberechtigte und Studienpersonal blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung sicherzustellen, durften sich die Eltern/Erziehungsberechtigte der Patienten während der Gabe nicht im Behandlungsraum aufhalten.“
[41]

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Studienpersonal, welche Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet, es durfte sich ebenfalls nicht während der Behandlung im Behandlungszimmer aufhalten. Erfuhr ein Patient ein SUE konnte der Prüfarzt mithilfe des IXRS die Verblindung aufheben. Zuvor sollte aber der medizinische Monitor informiert werden. Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt.
Das DSMB war gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.“ [41]

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit adäquater Durchführung von Randomisierung und Verblindung. Offensichtliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen, liegen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt ist von subjektiven Einschätzungen unabhängig.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängigen Sitzens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für die motorischen Meilensteine nach HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination) Subskala 2 grundsätzlich als niedrig bewertet. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass für die Bewertung des unabhängigen Sitzens in anderen Bewertungsinstrumenten/-verfahren eine zusätzliche zeitliche Komponente einfließt, d. h. eine Einschätzung, wie lange das Sitzen mindestens aufrechterhalten werden kann (z. B. 10 oder 30 Sekunden). Diese Einschätzung fehlt bei der Bewertung der Komponente „Sitzen“ in der HINE-Skala und macht die Bewertung ungenauer.

Endpunkt: CHOP INTEND**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Der CHOP INTEND wurde für Patienten mit SMA Typ 1 validiert und ist ein verlässliches Messinstrument. Die Erhebung der Änderung der Scores über die Zeit gibt einen guten Eindruck über die Entwicklung der Kinder. Es liegen Referenzwerte vor, in welchem Rahmen CHOP INTEND-Werte bei Patienten mit SMA Typ 1 zu erwarten sind. Das Response-Kriterium von einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte ist jedoch nicht ausreichend validiert, für diese Operationalisierung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder offensichtliche sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, konnten nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Behandler als auch die Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigten waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder offensichtliche sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SHINE

Studie: SHINE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
NICE Bericht (ID 1069)	ID 1069
Modul 4A.4 des Herstellerdossiers (Biogen GmbH, 2020)	M4A.4 Biogen 2020

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung der Gruppen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Population der ENDEAR/SHINE- und CS3A/SHINE-Patienten wird als Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie wurde unabhängig von den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Population der ENDEAR/SHINE Patienten wird als Kontrolle mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studie wurde unabhängig von den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Eine Verblindung erfolgte nicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Eine Verblindung erfolgte nicht.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht randomisierte OLE-Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Gesamtmortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE- Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE-Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Motorische Meilensteine (inklusive unabhängiges Sitzen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-I-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: CHOP INTEND**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE-Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Hospitalisierungen**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE-Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse/Sicherheit**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte OLE-Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber erfolgte nicht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
 Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte OLE-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CS3A

Studie: CS3A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Finkel et al. 2016	Finkel et al.2016
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov	Biogen, 2018
Modul 4A.4 des Herstellerdossiers (Biogen GmbH, 2020)	M4A.4 Biogen (2020)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine offene nicht-randomisierte Studie. Eine Randomisierung der Patienten in verschiedene Studienarme ist dementsprechend nicht möglich.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine offene Phase-II-Studie. Die Studie wird als Kontrolle gegenüber Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, die unabhängig von der Studie CS3A durchgeführt wurden.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine offene Phase-II-Studie. Die Studie wird als Kontrolle gegenüber Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen, die unabhängig von der Studie CS3A durchgeführt wurden.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie.
Eine Verblindung ist dementsprechend nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)****9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.
Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Gesamtmortalität**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Dauerhafte Beatmung**9. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: CHOP INTEND**9. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Endpunkt: Sicherheit/Verträglichkeit**9. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene nicht-randomisierte Phase-II-Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Angabe, da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Da es sich um eine offene und nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte ausgegangen. Diese grundsätzliche Einschätzung ist nicht zwingend mit einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse korreliert.

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die laufende Phase-III-Studie

Studie: CL-304

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie CL-304	CL-304 CSP
120-Day Efficacy Update	-
120-Day Safety Update	-
Additional Efficacy Update Januar 2019	-
CTD2.5 (Version zur Einreichung des Zulassungsantrags und Aktualisierungen im April 2019 sowie Addendum von Oktober 2019 und Februar 2020)	CTD2.5
150-Day Efficacy Update	-
150-Day Safety Update	-
180-Day Efficacy Update	-
180-Day Safety Update	-

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Als Vergleichsgruppe werden Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um einarmige Studien, es wurden keine verschiedenen Gruppen untersucht.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Es handelt sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Als Kontrolle werden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen herangezogen.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Interventionsgruppen (Nusinersen 12 mg) der Studie ENDEAR, CS3A sowie für spätere Zeitpunkte Daten für diese Patienten der OLE-Studie SHINE herangezogen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien ohne Kontrollgruppe.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um einarmige Studien.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Alle Endpunkte**

Die Studie CL-304 sind einarmige Studien ohne Kontrollgruppe. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher generell als hoch eingestuft, eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist nicht vorgesehen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wird unter Berücksichtigung der Sachlage in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um randomisierte, kontrollierte Studien handelt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- ☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- ☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- ☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- ☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- ☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Ergebnisdarstellung

Darstellung ergänzender *post-hoc* durchgeführter Auswertung der Subgruppen nach Alter bei Diagnose, Geschlecht und Krankheitsdauer für die abgeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die ein abschließender klinischer Studienbericht vorliegt (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.8). Des Weiteren werden die Ergebnisse der Studien CL-304 und CL-302 zur Beeinträchtigung bulbärer Muskulatur ergänzend dargestellt. (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Inhaltsverzeichnis

- Subgruppenanalysen (Seite 504)
- Ergänzende Ergebnisdarstellung zu unerwünschten Ereignissen (Seite 520)
- Bayley Scale-Ergebnisse der Studie CL-302 (Seite 805)
- Bayley Scale-Ergebnisse der Studie CL-304 Datenschnitt Juni 2020 (Seite 810)
- Ergebnisse zum Endpunkt Gedeihfähigkeit (Seite 813)

Subgruppenanalysen

Tabelle 4-200: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 - Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.86	1	2.86
Y	34	97.14	35	100.00

Tabelle 4-201: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.86	1	2.86
Y	34	97.14	35	100.00

Tabelle 4-202: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent

Y	35	100.00	35	100.00
---	----	--------	----	--------

Tabelle 4-203: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting >=30 seconds(Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	15	42.86	15	42.86
Y	20	57.14	35	100.00

Tabelle 4-204: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking(Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	32	91.43	32	91.43
Y	3	8.57	35	100.00

Tabelle 4-205: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	6	17.14	6	17.14
Y	29	82.86	35	100.00

Tabelle 4-206: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline >=4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	35	100.00	35	100.00

Tabelle 4-207: Subgruppe Alter bei Dosierung < 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum

35	22.4000000	8.1932540	22.0000000	4.0000000	38.0000000
----	------------	-----------	------------	-----------	------------

Tabelle 4-208: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	35	100.00	35	100.00

Tabelle 4-209: Subgruppe Alter bei Dosierung (< 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	17	48.57	17	48.57
Y	18	51.43	35	100.00

Tabelle 4-210: Subgruppe Alter bei Dosierung ($\geq$ 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.13	1	3.13
Y	31	96.88	32	100.00

Tabelle 4-211: Subgruppe Alter bei Dosierung ($\geq$ 4 Monate) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	2	6.25	2	6.25
Y	30	93.75	32	100.00

Tabelle 4-212: Subgruppe Alter bei Dosierung $\geq$ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.13	1	3.13

Y	31	96.88	32	100.00
---	----	-------	----	--------

Tabelle 4-213: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting ≥ 30 seconds (Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	16	50.00	16	50.00
Y	16	50.00	32	100.00

Tabelle 4-214: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking (Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	31	96.88	31	96.88
Y	1	3.13	32	100.00

Tabelle 4-215: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	12	37.50	12	37.50
Y	20	62.50	32	100.00

Tabelle 4-216: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline ≥ 4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	9.38	3	9.38
Y	29	90.63	32	100.00

Tabelle 4-217: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
32	15.8750000	9.6009072	16.0000000	-8.0000000	32.0000000

Tabelle 4-218: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.13	1	3.13
Y	31	96.88	32	100.00

Tabelle 4-219: Subgruppe Alter bei Dosierung ≥ 4 Monate der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	12	37.50	12	37.50
Y	20	62.50	32	100.00

Tabelle 4-220: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.63	1	2.63
Y	37	97.37	38	100.00

Tabelle 4-221: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	2	5.26	2	5.26
Y	36	94.74	38	100.00

Tabelle 4-222: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.63	1	2.63
Y	37	97.37	38	100.00

Tabelle 4-223: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting >=30 seconds(Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	14	36.84	14	36.84
Y	24	63.16	38	100.00

Tabelle 4-224: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking(Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	35	92.11	35	92.11
Y	3	7.89	38	100.00

Tabelle 4-225: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	11	28.95	11	28.95
Y	27	71.05	38	100.00

Tabelle 4-226: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline >=4 points at any time point)				
--	--	--	--	--

chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	38	100.00	38	100.00

Tabelle 4-227: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
38	20.1315789	8.8841525	20.0000000	4.0000000	37.0000000

Tabelle 4-228: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.63	1	2.63
Y	37	97.37	38	100.00

Tabelle 4-229: Subgruppe Geschlecht weiblich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	18	47.37	18	47.37
Y	20	52.63	38	100.00

Tabelle 4-230: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.45	1	3.45
Y	28	96.55	29	100.00

Tabelle 4-231: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
---	--	--	--	--

Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.45	1	3.45
Y	28	96.55	29	100.00

Tabelle 4-232: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	29	100.00	29	100.00

Tabelle 4-233: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting >=30 seconds(Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	17	58.62	17	58.62
Y	12	41.38	29	100.00

Tabelle 4-234: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking(Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	28	96.55	28	96.55
Y	1	3.45	29	100.00

Tabelle 4-235: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	7	24.14	7	24.14
Y	22	75.86	29	100.00

Tabelle 4-236: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline >=4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	10.34	3	10.34
Y	26	89.66	29	100.00

Tabelle 4-237: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
29	18.1724138	10.1209435	20.0000000	-8.0000000	38.0000000

Tabelle 4-238: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	29	100.00	29	100.00

Tabelle 4-239: Subgruppe Geschlecht männlich der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	11	37.93	11	37.93
Y	18	62.07	29	100.00

Tabelle 4-240: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	2	3.23	2	3.23
Y	60	96.77	62	100.00

Tabelle 4-241: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	4.84	3	4.84
Y	59	95.16	62	100.00

Tabelle 4-242: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	1.61	1	1.61
Y	61	98.39	62	100.00

Tabelle 4-243: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting ≥ 30 seconds (Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	28	45.16	28	45.16
Y	34	54.84	62	100.00

Tabelle 4-244: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking (Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	58	93.55	58	93.55
Y	4	6.45	62	100.00

Tabelle 4-245: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
--	--	--	--	--

Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	CumulativePercent
N	17	27.42	17	27.42
Y	45	72.58	62	100.00

Tabelle 4-246: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline ≥ 4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	4.84	3	4.84
Y	59	95.16	62	100.00

Tabelle 4-247: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
62	19.4193548	9.3922682	20.0000000	8.0000000	38.0000000

Tabelle 4-248: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	1.61	1	1.61
Y	61	98.39	62	100.00

Tabelle 4-249: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	27	43.55	27	43.55
Y	35	56.45	62	100.00

Tabelle 4-250: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-251: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-252: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-253: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting >=30 seconds(Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	60.00	3	60.00
Y	2	40.00	5	100.00

Tabelle 4-254: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking(Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-255: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	20.00	1	20.00
Y	4	80.00	5	100.00

Tabelle 4-256: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline >=4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-257: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
5	17.6000000	10.6677083	15.0000000	7.0000000	32.0000000

Tabelle 4-258: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	5	100.00	5	100.00

Tabelle 4-259: Subgruppe Alter bei Symptombeginn (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	2	40.00	2	40.00
Y	3	60.00	5	100.00

Tabelle 4-260: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.85	1	3.85
Y	25	96.15	26	100.00

Tabelle 4-261: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	3.85	1	3.85
Y	25	96.15	26	100.00

Tabelle 4-262: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	26	100.00	26	100.00

Tabelle 4-263: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting ≥ 30 seconds (Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	11	42.31	11	42.31
Y	15	57.69	26	100.00

Tabelle 4-264: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking (Bayley Item 42)				
Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent

N	23	88.46	23	88.46
Y	3	11.54	26	100.00

Tabelle 4-265: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	6	23.08	6	23.08
Y	20	76.92	26	100.00

Tabelle 4-266: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline ≥ 4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	26	100.00	26	100.00

Tabelle 4-267: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
26	23.8076923	7.6786417	22.5000000	12.0000000	38.0000000

Tabelle 4-268: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Any TEAE				
TRTEMFL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Y	26	100.00	26	100.00

Tabelle 4-269: Subgruppe Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Any serious TEAE				
AESER	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	12	46.15	12	46.15

Y	14	53.85	26	100.00
---	----	-------	----	--------

Tabelle 4-270: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Gesamtmortalität

Patient meets overall survival endpoint (is alive)				
Overall_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.44	1	2.44
Y	40	97.56	41	100.00

Tabelle 4-271: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Ereignisfreies Überleben (Tod oder dauerhafte Beatmung)

Patient meets event free survival endpoint (is alive and does not require permanent ventilation)				
Event_Free_Survival	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	2	4.88	2	4.88
Y	39	95.12	41	100.00

Tabelle 4-272: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Dauerhafte Beatmung

Patient did not require permanent ventilation				
Survived_no_perm_vent	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	1	2.44	1	2.44
Y	40	97.56	41	100.00

Tabelle 4-273: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Sitzen

Achieved milestone: Independent sitting >=30 seconds(Bayley Item 26)				
Q26	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	20	48.78	20	48.78
Y	21	51.22	41	100.00

Tabelle 4-274: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Freies Gehen

Achieved milestone: Independent walking(Bayley Item 42)				
---	--	--	--	--

Q42	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	40	97.56	40	97.56
Y	1	2.44	41	100.00

Tabelle 4-275: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – Kopfkontrolle

Achieved milestone: Head control (Bayley Item 4)				
Q4	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	12	29.27	12	29.27
Y	29	70.73	41	100.00

Tabelle 4-276: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP-INTEND-Responder

CHOP-INTEND responder (change from baseline >=4 points at any time point)				
chopresp	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
N	3	7.32	3	7.32
Y	38	92.6	41	100.00

Tabelle 4-277: Subgruppe Krankheitsdauer (> 12 Wochen) der gepoolten Studien CL-303, CL-302 und CL-101 – CHOP INTEND Veränderung zu Baseline

Analysis Variable : cfb_lastchop Change from Baseline to lastCHOP-INTEND assessment					
N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
41	16.4146341	9.3647627	18.0000000	-8.0000000	32.0000000

Ergänzende Ergebnisdarstellung zu unerwünschten Ereignissen

Im Folgenden sind die nicht signifikanten Ergebnisse unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT dargestellt.

Tabelle 4-278: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit nicht signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Abdominalschmerz						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Abschuerfung am Ohr						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Abszess an der Stomastelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Adenovirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/80 (0,0)	6,15 [0,29; 130,25] [0,11; 340,04]	5,96 [0,29; 121,95] [0,11; 314,91]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,1210
PT Akrochordon						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Akute Otitis media						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Akutes respiratorisches Distress - Syndrom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT allergische Rhinitis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Alopezie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Ammoniak erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Anaemie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT Angst						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT Anomale Gewichtszunahme						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Apnoe						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/80 (2,5)	0,23 [0,01; 4,93] [0,00; 12,87]	0,24 [0,01; 4,88] [0,00; 12,60]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,1941
PT Apnoeattacke						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Apparatur Leck						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Appetit vermindert						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Arthritis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Arthropodenbiss						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	3/20 (15,0)	0,89 [0,16; 5,04] [0,09; 8,68]	0,91 [0,21; 4,00] [0,13; 6,37]	-0,01 [-0,23; 0,20] [-0,29; 0,27]	0,9008
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	3/100 (3,0)	1,52 [0,30; 7,74] [0,18; 12,93]	1,49 [0,31; 7,17] [0,19; 11,75]	0,01 [-0,04; 0,07] [-0,06; 0,09]	0,6161
PT Arzneimittelueberempfindlichkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	2/20 (10,0)	0,28 [0,02; 3,32] [0,01; 7,22]	0,30 [0,03; 3,13] [0,01; 6,52]	-0,07 [-0,21; 0,07] [-0,26; 0,12]	0,2918
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Asphyxie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50]	6,23 [0,13; 300,50]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,04; 1180,11]	[0,04; 1015,72]		
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Asphyxierende Thoraxdystrophie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Aspiration						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	3/80 (3,8)	2,33 [0,22; 24,46] [0,11; 51,18]	2,22 [0,25; 19,66] [0,13; 39,01]	0,05 [-0,12; 0,21] [-0,17; 0,26]	0,4703
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	3/80 (3,8)	0,39 [0,04; 3,83] [0,02; 7,85]	0,40 [0,04; 3,74] [0,02; 7,56]	-0,02 [-0,07; 0,03] [-0,09; 0,04]	0,4037
PT Aspirationspneumonie						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	9/80 (11,2)	1,58 [0,30; 8,37] [0,18; 14,15]	1,48 [0,36; 6,05] [0,23; 9,41]	0,05 [-0,17; 0,28] [-0,24; 0,35]	0,5917
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	9/80 (11,2)	0,11 [0,01; 1,99] [0,00; 4,90]	0,13 [0,01; 2,09] [0,00; 5,07]	-0,11 [-0,18; -0,04] [-0,20; -0,02]	0,0456
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	9/80 (11,2)	0,79 [0,16; 3,95] [0,10; 6,55]	0,81 [0,19; 3,47] [0,12; 5,49]	-0,02 [-0,16; 0,12] [-0,20; 0,16]	0,7736
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	4/67 (6,0)	9/80 (11,2)	0,50 [0,15; 1,71] [0,10; 2,51]	0,53 [0,17; 1,65] [0,12; 2,35]	-0,05 [-0,14; 0,04] [-0,17; 0,06]	0,2631
PT Astigmatismus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Atemerkkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	2/80 (2,5)	1,22 [0,11; 13,92] [0,05; 29,92]	1,21 [0,11; 12,91] [0,05; 27,16]	0,01 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8739
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	2/80 (2,5)	1,86 [0,16; 21,49] [0,07; 46,37]	1,82 [0,17; 19,13] [0,08; 40,09]	0,02 [-0,07; 0,11] [-0,10; 0,14]	0,6168
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,21; 10,97] [0,11; 20,47]	1,49 [0,22; 10,34] [0,12; 18,99]	0,01 [-0,04; 0,06] [-0,05; 0,07]	0,6841
PT Atemgeräusch						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Atemgerausch anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Atemnot						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	21/80 (26,2)	0,56 [0,11; 2,78] [0,07; 4,59]	0,63 [0,17; 2,37] [0,11; 3,59]	-0,10 [-0,33; 0,14] [-0,40; 0,21]	0,4771
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	21/80 (26,2)	0,09 [0,01; 0,68] [0,01; 1,30]	0,12 [0,02; 0,82] [0,01; 1,53]	-0,23 [-0,34; -0,12] [-0,38; -0,08]	0,0048

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	6/22 (27,3)	21/80 (26,2)	1,05 [0,36; 3,05] [0,26; 4,26]	1,04 [0,48; 2,26] [0,38; 2,88]	0,01 [-0,20; 0,22] [-0,27; 0,29]	0,9237
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	9/67 (13,4)	21/80 (26,2)	0,44 [0,18; 1,03] [0,14; 1,35]	0,51 [0,25; 1,04] [0,20; 1,30]	-0,13 [-0,25; -0,00] [-0,29; 0,04]	0,0556
PT Atemstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	5/80 (6,2)	0,55 [0,03; 10,56] [0,01; 26,73]	0,57 [0,03; 9,65] [0,01; 23,52]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,3758
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	5/80 (6,2)	0,20 [0,01; 3,81] [0,00; 9,55]	0,22 [0,01; 3,81] [0,00; 9,38]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,1436
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	5/80 (6,2)	0,71 [0,08; 6,45] [0,04; 12,88]	0,73 [0,09; 5,91] [0,05; 11,41]	-0,02 [-0,12; 0,08] [-0,15; 0,12]	0,7646
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	6/100 (6,0)	0,24 [0,03; 2,02] [0,01; 3,95]	0,25 [0,03; 2,02] [0,02; 3,90]	-0,05 [-0,10; 0,01] [-0,12; 0,03]	0,1555
PT Atemwegsinfektion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	9/80 (11,2)	0,72 [0,08; 6,23] [0,04; 12,28]	0,74 [0,10; 5,34] [0,06; 9,93]	-0,03 [-0,20; 0,14] [-0,25; 0,20]	0,7634
CL-302 - ENDEAR	6/33 (18,2)	9/80 (11,2)	1,75 [0,57; 5,39] [0,40; 7,68]	1,62 [0,62; 4,18] [0,46; 5,63]	0,07 [-0,08; 0,22] [-0,13; 0,26]	0,3256
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	9/80 (11,2)	0,38 [0,04; 3,14] [0,02; 6,11]	0,40 [0,05; 3,02] [0,03; 5,68]	-0,07 [-0,18; 0,04] [-0,21; 0,08]	0,3514
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	8/67 (11,9)	9/80 (11,2)	1,07 [0,39; 2,95] [0,28; 4,05]	1,06 [0,43; 2,60] [0,33; 3,44]	0,01 [-0,10; 0,11] [-0,13; 0,14]	0,8966
PT Atrophie der Zungenmuskeln						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Augenlidptosis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Augenreizung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Ausfluss						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ausschlag						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	9/80 (11,2)	5,63 [1,47; 21,54] [0,97; 32,83]	3,70 [1,49; 9,20] [1,12; 12,24]	0,30 [0,02; 0,59] [-0,07; 0,68]	0,0065
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	9/80 (11,2)	0,79 [0,20; 3,12] [0,13; 4,80]	0,81 [0,23; 2,80] [0,16; 4,13]	-0,02 [-0,14; 0,10] [-0,18; 0,14]	0,7359
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	9/80 (11,2)	2,32 [0,69; 7,82] [0,47; 11,45]	2,02 [0,75; 5,42] [0,55; 7,38]	0,11 [-0,07; 0,30] [-0,13; 0,36]	0,1680
CL-101 - CS3A	5/12 (41,7)	6/20 (30,0)	1,67 [0,37; 7,42] [0,23; 11,87]	1,39 [0,54; 3,58] [0,40; 4,82]	0,12 [-0,23; 0,46] [-0,34; 0,57]	0,5079
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	6/20 (30,0)	0,23 [0,05; 1,07] [0,03; 1,73]	0,30 [0,09; 1,08] [0,06; 1,61]	-0,21 [-0,43; 0,01] [-0,50; 0,08]	0,0516
CL-303 - CS3A	5/22 (22,7)	6/20 (30,0)	0,69 [0,17; 2,73] [0,11; 4,22]	0,76 [0,27; 2,10] [0,20; 2,90]	-0,07 [-0,34; 0,19] [-0,42; 0,28]	0,5968
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	13/67 (19,4)	15/100 (15,0)	1,36 [0,60; 3,09] [0,47; 3,99]	1,29 [0,66; 2,54] [0,53; 3,14]	0,04 [-0,07; 0,16] [-0,11; 0,20]	0,4567
PT Ausschlag follikulär						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Ausschlag generalisiert						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ausschlag papulöses						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Austritt von Liquor						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Aversion gegen Essen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Bakterielle Atemwegsinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Bakterielle Harnwegsinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Bakterielle Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Bakterielle Tracheitis						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT Bakteriurie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Bauch aufgetrieben						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	3/20 (15,0)	0,52 [0,05; 5,60] [0,02; 11,86]	0,56 [0,06; 4,76] [0,03; 9,34]	-0,07 [-0,29; 0,15] [-0,36; 0,22]	0,5869
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	3/20 (15,0)	0,57 [0,08; 3,80] [0,05; 6,90]	0,61 [0,11; 3,26] [0,07; 5,54]	-0,06 [-0,26; 0,14] [-0,32; 0,20]	0,5595
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	3/100 (3,0)	1,52 [0,30; 7,74] [0,18; 12,93]	1,49 [0,31; 7,17] [0,19; 11,75]	0,01 [-0,04; 0,07] [-0,06; 0,09]	0,6161
PT Beckenbodenschwäche						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blase						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Blauer Fleck an der Gefaesspunktionsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Blauer Fleck an der Injektionsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Blepharitis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blut im Urin nachweisbar						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Blutdruck diastolisch erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blutdruck systolisch erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blutung an der Gefäßpunktionsstelle						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Blutung an der Stomastelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blutung nach einem Eingriff						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Bradykardie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	4/80 (5,0)	1,73 [0,18; 16,90] [0,09; 34,60]	1,67 [0,20; 13,69] [0,10; 26,53]	0,03 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6367
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	4/80 (5,0)	0,59 [0,06; 5,52] [0,03; 11,13]	0,61 [0,07; 5,22] [0,04; 10,27]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6449
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	4/80 (5,0)	0,58 [0,10; 3,30] [0,06; 5,67]	0,60 [0,11; 3,16] [0,07; 5,33]	-0,02 [-0,08; 0,04] [-0,10; 0,06]	0,5400
PT Bronchiolitis						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	8/80 (10,0)	3,00 [0,67; 13,40] [0,42; 21,45]	2,50 [0,77; 8,14] [0,53; 11,79]	0,15 [-0,10; 0,40] [-0,18; 0,48]	0,1375

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	8/80 (10,0)	0,58 [0,12; 2,89] [0,07; 4,79]	0,61 [0,14; 2,70] [0,08; 4,33]	-0,04 [-0,14; 0,07] [-0,18; 0,10]	0,5045
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	8/80 (10,0)	1,42 [0,34; 5,88] [0,22; 9,18]	1,36 [0,39; 4,71] [0,27; 6,96]	0,04 [-0,12; 0,19] [-0,17; 0,24]	0,6280
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	8/67 (11,9)	8/80 (10,0)	1,22 [0,43; 3,45] [0,31; 4,78]	1,19 [0,47; 3,01] [0,35; 4,03]	0,02 [-0,08; 0,12] [-0,11; 0,15]	0,7077
PT Bronchitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	4/80 (5,0)	0,59 [0,06; 5,52] [0,03; 11,13]	0,61 [0,07; 5,22] [0,04; 10,27]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6449
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	4/80 (5,0)	0,90 [0,10; 8,53] [0,05; 17,27]	0,91 [0,11; 7,73] [0,05; 15,13]	-0,00 [-0,10; 0,09] [-0,14; 0,13]	0,9307
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	4/100 (4,0)	0,74 [0,13; 4,15] [0,08; 7,14]	0,75 [0,14; 3,96] [0,08; 6,69]	-0,01 [-0,07; 0,05] [-0,08; 0,06]	0,7306
PT Bronchitis viral						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT C-reaktives Protein erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Chlorid im Blut erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT chronische respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/80 (1,2)	0,39 [0,02; 9,80] [0,01; 26,92]	0,40 [0,02; 9,59] [0,01; 26,08]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,3601
PT Clostridium difficile-Kolitis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Coronavirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Coronavirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Cushingoid						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Deformierung der Hand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Deformität des Fusses						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Dehydratation						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	1/80 (1,2)	15,80 [1,31; 190,37] [0,60; 416,16]	13,33 [1,31; 136,02] [0,63; 282,18]	0,15 [-0,06; 0,37] [-0,12; 0,43]	0,0053

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	2/100 (2,0)	2,30 [0,37; 14,13] [0,21; 25,01]	2,24 [0,38; 13,04] [0,22; 22,69]	0,02 [-0,03; 0,08] [-0,05; 0,10]	0,3586
PT Dermatitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Dermatitis allergisch						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Dermatitis infiziert						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Diarrhoe						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	11/80 (13,8)	2,09 [0,49; 8,94] [0,31; 14,12]	1,82 [0,59; 5,59] [0,42; 7,96]	0,11 [-0,14; 0,37] [-0,22; 0,45]	0,3143
CL-302 - ENDEAR	5/33 (15,2)	11/80 (13,8)	1,12 [0,36; 3,52] [0,25; 5,04]	1,10 [0,42; 2,93] [0,31; 3,98]	0,01 [-0,13; 0,16] [-0,17; 0,20]	0,8466
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	11/80 (13,8)	1,39 [0,40; 4,90] [0,27; 7,27]	1,32 [0,47; 3,75] [0,34; 5,20]	0,04 [-0,13; 0,22] [-0,19; 0,28]	0,6050
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	6/20 (30,0)	0,78 [0,15; 3,93] [0,09; 6,53]	0,83 [0,25; 2,73] [0,18; 3,96]	-0,05 [-0,37; 0,27] [-0,47; 0,37]	0,7644
CL-302 - CS3A	5/33 (15,2)	6/20 (30,0)	0,42 [0,11; 1,61] [0,07; 2,45]	0,51 [0,18; 1,44] [0,13; 2,00]	-0,15 [-0,38; 0,09] [-0,46; 0,16]	0,2006
CL-303 - CS3A	4/22 (18,2)	6/20 (30,0)	0,52 [0,12; 2,20] [0,08; 3,46]	0,61 [0,20; 1,84] [0,14; 2,61]	-0,12 [-0,38; 0,14] [-0,46; 0,22]	0,3749
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	12/67 (17,9)	17/100 (17,0)	1,07 [0,47; 2,40] [0,37; 3,10]	1,05 [0,54; 2,06] [0,44; 2,54]	0,01 [-0,11; 0,13] [-0,15; 0,16]	0,8794
PT diastolische Hypertonie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Dislokation eines medizinischen Gerätes						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Druckstelle auf der Haut						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Durch Pilze verursachte Hautinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Dyspepsie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Dysphagie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	9/80 (11,2)	0,72 [0,08; 6,23] [0,04; 12,28]	0,74 [0,10; 5,34] [0,06; 9,93]	-0,03 [-0,20; 0,14] [-0,25; 0,20]	0,7634
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	9/80 (11,2)	0,25 [0,03; 2,03] [0,02; 3,93]	0,27 [0,04; 2,04] [0,02; 3,86]	-0,08 [-0,17; 0,01] [-0,20; 0,04]	0,1637
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	9/80 (11,2)	0,79 [0,16; 3,95] [0,10; 6,55]	0,81 [0,19; 3,47] [0,12; 5,49]	-0,02 [-0,16; 0,12] [-0,20; 0,16]	0,7736
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	9/100 (9,0)	0,64 [0,19; 2,18] [0,13; 3,19]	0,66 [0,21; 2,07] [0,15; 2,95]	-0,03 [-0,11; 0,05] [-0,14; 0,07]	0,4751
PT Dyspnoe						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	7/80 (8,8)	0,95 [0,11; 8,46] [0,05; 16,84]	0,95 [0,13; 7,08] [0,07; 13,29]	-0,00 [-0,17; 0,16] [-0,23; 0,22]	0,9621
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	7/80 (8,8)	0,33 [0,04; 2,76] [0,02; 5,40]	0,35 [0,04; 2,71] [0,02; 5,16]	-0,06 [-0,14; 0,03] [-0,17; 0,05]	0,2832

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	7/80 (8,8)	0,22 [0,01; 3,96] [0,00; 9,86]	0,23 [0,01; 3,96] [0,01; 9,62]	-0,09 [-0,15; -0,03] [-0,17; -0,01]	0,1525
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	2/20 (10,0)	0,28 [0,02; 3,32] [0,01; 7,22]	0,30 [0,03; 3,13] [0,01; 6,52]	-0,07 [-0,21; 0,07] [-0,26; 0,12]	0,2918
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	9/100 (9,0)	0,31 [0,07; 1,49] [0,04; 2,43]	0,33 [0,07; 1,49] [0,05; 2,38]	-0,06 [-0,13; 0,01] [-0,15; 0,03]	0,1257
PT Eingeschraenkte Gelenkbeweglichkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT einwachsender Nagel						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Eisen im Blut erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Eisenmangelanaemie						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ekchymose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Ekzem						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	4/20 (20,0)	0,36 [0,04; 3,71] [0,02; 7,69]	0,42 [0,05; 3,31] [0,03; 6,34]	-0,12 [-0,35; 0,12] [-0,43; 0,19]	0,3864
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	4/20 (20,0)	0,12 [0,01; 1,21] [0,01; 2,48]	0,15 [0,02; 1,26] [0,01; 2,46]	-0,17 [-0,35; 0,02] [-0,41; 0,07]	0,0424
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	4/20 (20,0)	0,63 [0,12; 3,25] [0,07; 5,44]	0,68 [0,17; 2,68] [0,11; 4,12]	-0,06 [-0,29; 0,16] [-0,36; 0,23]	0,5850
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	4/100 (4,0)	1,94 [0,50; 7,49] [0,33; 11,46]	1,87 [0,52; 6,70] [0,35; 10,00]	0,03 [-0,04; 0,11] [-0,06; 0,13]	0,3328
PT Enterovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	0/20 (0,0)	9,76 [0,43; 222,43] [0,16; 594,03]	8,08 [0,42; 155,33] [0,17; 393,29]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0635

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Entfernung einer Magen-Darm-Sonde						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Entwicklungsbedingte Hueft dysplasie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Entzündung im Stomabereich						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Eosinophilenzahl erhöht						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Eosinophilie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Epistaxis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Erbrechen						
CL-101 - ENDEAR	8/12 (66,7)	14/80 (17,5)	9,43 [2,49; 35,71] [1,64; 54,26]	3,81 [2,05; 7,09] [1,68; 8,62]	0,49 [0,21; 0,77] [0,12; 0,86]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	8/33 (24,2)	14/80 (17,5)	1,51 [0,56; 4,03] [0,41; 5,49]	1,39 [0,64; 2,99] [0,50; 3,80]	0,07 [-0,10; 0,24] [-0,15; 0,29]	0,4126
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	14/80 (17,5)	1,05 [0,31; 3,57] [0,21; 5,26]	1,04 [0,38; 2,84] [0,28; 3,90]	0,01 [-0,17; 0,19] [-0,23; 0,25]	0,9411
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	20/67 (29,9)	14/80 (17,5)	2,01 [0,92; 4,37] [0,72; 5,58]	1,71 [0,94; 3,11] [0,77; 3,76]	0,12 [-0,01; 0,26] [-0,06; 0,30]	0,0780
PT erhöhte Sekretion der oberen Luftwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,11 [0,01; 2,24] [0,00; 5,73]	0,15 [0,01; 2,44] [0,00; 5,91]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	5/20 (25,0)	0,04 [0,00; 0,81] [0,00; 2,05]	0,06 [0,00; 0,96] [0,00; 2,36]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0028
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	5/20 (25,0)	0,14 [0,02; 1,35] [0,01; 2,74]	0,18 [0,02; 1,43] [0,01; 2,72]	-0,20 [-0,41; 0,00] [-0,48; 0,07]	0,0616
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	5/100 (5,0)	0,29 [0,03; 2,52] [0,02; 4,99]	0,30 [0,04; 2,50] [0,02; 4,87]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,10; 0,03]	0,2340
PT Ernährungsunverträglichkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT erniedrigter Muskeltonus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ersticken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Erythem						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	1/80 (1,2)	7,90 [0,79; 78,94] [0,38; 162,72]	7,27 [0,78; 67,40] [0,39; 135,68]	0,08 [-0,02; 0,18] [-0,05; 0,21]	0,0412
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	2/20 (10,0)	0,90 [0,14; 5,91] [0,08; 10,68]	0,91 [0,17; 4,98] [0,10; 8,50]	-0,01 [-0,17; 0,15] [-0,22; 0,21]	0,9134
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	3/100 (3,0)	2,05 [0,44; 9,48] [0,27; 15,34]	1,99 [0,46; 8,61] [0,29; 13,64]	0,03 [-0,04; 0,10] [-0,06; 0,12]	0,3493
PT Erythem an der Applikationsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Erythem des Augenlids						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Erythem infektiöses						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT essentielle Hypertonie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Exanthema subitum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Exkoration						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT extrapyramidale Erkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Extravasat						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Extravasat an der Infusionsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Fehlstellung der Zähne						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Fieber						
CL-101 - ENDEAR	7/12 (58,3)	45/80 (56,2)	1,09 [0,32; 3,72] [0,22; 5,48]	1,04 [0,62; 1,74] [0,53; 2,04]	0,02 [-0,28; 0,32] [-0,37; 0,41]	0,8926
CL-302 - ENDEAR	22/33 (66,7)	45/80 (56,2)	1,56 [0,67; 3,63] [0,51; 4,74]	1,19 [0,87; 1,61] [0,79; 1,78]	0,10 [-0,09; 0,30] [-0,15; 0,36]	0,3076

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	12/22 (54,5)	45/80 (56,2)	0,93 [0,36; 2,41] [0,27; 3,25]	0,97 [0,63; 1,49] [0,55; 1,70]	-0,02 [-0,25; 0,22] [-0,33; 0,29]	0,8872
CL-101 - CS3A	7/12 (58,3)	17/20 (85,0)	0,25 [0,05; 1,33] [0,03; 2,25]	0,69 [0,41; 1,15] [0,35; 1,35]	-0,27 [-0,59; 0,05] [-0,69; 0,15]	0,0969
CL-302 - CS3A	22/33 (66,7)	17/20 (85,0)	0,35 [0,08; 1,47] [0,05; 2,30]	0,78 [0,58; 1,06] [0,53; 1,17]	-0,18 [-0,41; 0,04] [-0,48; 0,11]	0,1461
CL-303 - CS3A	12/22 (54,5)	17/20 (85,0)	0,21 [0,05; 0,94] [0,03; 1,49]	0,64 [0,42; 0,98] [0,37; 1,12]	-0,30 [-0,56; -0,04] [-0,65; 0,04]	0,0351
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	41/67 (61,2)	62/100 (62,0)	0,97 [0,51; 1,83] [0,42; 2,23]	0,99 [0,77; 1,26] [0,72; 1,36]	-0,01 [-0,16; 0,14] [-0,21; 0,19]	0,9166
PT Flatulenz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	4/80 (5,0)	0,90 [0,10; 8,53] [0,05; 17,27]	0,91 [0,11; 7,73] [0,05; 15,13]	-0,00 [-0,10; 0,09] [-0,14; 0,13]	0,9307
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	6/100 (6,0)	0,24 [0,03; 2,02] [0,01; 3,95]	0,25 [0,03; 2,02] [0,02; 3,90]	-0,05 [-0,10; 0,01] [-0,12; 0,03]	0,1555
PT Flüssigkeitsretention						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Fraktur der Hand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Funktionsstörung eines Gerätes						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gastritis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Gastroenteritis durch Rotavirus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Gastrointestinale Hypomotilität						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Gastroesophageale Refluxerkrankung						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	10/80 (12,5)	5,00 [1,33; 18,81] [0,88; 28,53]	3,33 [1,37; 8,08] [1,04; 10,67]	0,29 [0,00; 0,58] [-0,09; 0,67]	0,0112
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	10/80 (12,5)	0,97 [0,28; 3,33] [0,19; 4,91]	0,97 [0,33; 2,87] [0,23; 4,04]	-0,00 [-0,14; 0,13] [-0,18; 0,17]	0,9559
CL-303 - ENDEAR	4/22 (18,2)	10/80 (12,5)	1,56 [0,44; 5,54] [0,29; 8,26]	1,45 [0,50; 4,19] [0,36; 5,85]	0,06 [-0,12; 0,23] [-0,18; 0,29]	0,4949
CL-101 - CS3A	5/12 (41,7)	6/20 (30,0)	1,67 [0,37; 7,42] [0,23; 11,87]	1,39 [0,54; 3,58] [0,40; 4,82]	0,12 [-0,23; 0,46] [-0,34; 0,57]	0,5079
CL-302 - CS3A	4/33 (12,1)	6/20 (30,0)	0,32 [0,08; 1,33] [0,05; 2,07]	0,40 [0,13; 1,26] [0,09; 1,80]	-0,18 [-0,41; 0,05] [-0,48; 0,12]	0,1102
CL-303 - CS3A	4/22 (18,2)	6/20 (30,0)	0,52 [0,12; 2,20] [0,08; 3,46]	0,61 [0,20; 1,84] [0,14; 2,61]	-0,12 [-0,38; 0,14] [-0,46; 0,22]	0,3749
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	13/67 (19,4)	16/100 (16,0)	1,26 [0,56; 2,83] [0,44; 3,65]	1,21 [0,62; 2,35] [0,51; 2,90]	0,03 [-0,08; 0,15] [-0,12; 0,19]	0,5705
PT Gastrostomie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Gelenkkontraktur						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	10/20 (50,0)	0,04 [0,00; 0,77] [0,00; 1,94]	0,08 [0,00; 1,21] [0,00; 2,86]	-0,50 [-0,72; -0,28] [-0,79; -0,21]	0,0036
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	10/20 (50,0)	0,01 [0,00; 0,28] [0,00; 0,69]	0,03 [0,00; 0,48] [0,00; 1,14]	-0,50 [-0,72; -0,28] [-0,79; -0,21]	<0,00 01
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	10/20 (50,0)	0,10 [0,02; 0,55] [0,01; 0,93]	0,18 [0,05; 0,73] [0,03; 1,13]	-0,41 [-0,66; -0,16] [-0,74; -0,08]	0,0038
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	10/100 (10,0)	0,28 [0,06; 1,31] [0,04; 2,13]	0,30 [0,07; 1,32] [0,04; 2,11]	-0,07 [-0,14; 0,00] [-0,16; 0,02]	0,0863
PT Gelenklaxitact						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gelenksluxation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	0/80 (0,0)	18,48 [0,93; 368,26] [0,36; 942,99]	16,68 [0,89; 314,19] [0,35; 790,41]	0,09 [-0,01; 0,19] [-0,04; 0,22]	0,0065
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	4/20 (20,0)	0,40 [0,08; 2,01] [0,05; 3,34]	0,45 [0,11; 1,83] [0,07; 2,82]	-0,11 [-0,31; 0,09] [-0,37; 0,15]	0,2601
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	4/20 (20,0)	0,08 [0,00; 1,62] [0,00; 4,15]	0,10 [0,01; 1,77] [0,00; 4,36]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0293
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	4/100 (4,0)	1,12 [0,24; 5,20] [0,15; 8,40]	1,12 [0,26; 4,84] [0,16; 7,67]	0,00 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8804
PT Gelenksteife						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Generalisiertes Oedem						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Gerinnungstest anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gewicht erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gewicht erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	4/80 (5,0)	1,90 [0,32; 11,13] [0,19; 19,39]	1,82 [0,36; 9,28] [0,21; 15,50]	0,04 [-0,09; 0,17] [-0,13; 0,21]	0,4723
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	2/20 (10,0)	0,90 [0,11; 7,07] [0,06; 13,50]	0,91 [0,14; 5,86] [0,08; 10,53]	-0,01 [-0,19; 0,17] [-0,24; 0,22]	0,9211
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	6/100 (6,0)	0,48 [0,09; 2,46] [0,06; 4,11]	0,50 [0,10; 2,39] [0,06; 3,92]	-0,03 [-0,09; 0,03] [-0,11; 0,05]	0,3727
PT Gewichtszunahme unzureichend						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,16; 22,72] [0,07; 49,54]	1,82 [0,18; 18,55] [0,09; 38,50]	0,04 [-0,11; 0,19] [-0,16; 0,24]	0,6115
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Giemen						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	2/20 (10,0)	1,80 [0,22; 14,80] [0,11; 28,69]	1,67 [0,27; 10,33] [0,15; 18,33]	0,07 [-0,18; 0,32] [-0,26; 0,39]	0,5869
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	2/100 (2,0)	2,30 [0,37; 14,13] [0,21; 25,01]	2,24 [0,38; 13,04] [0,22; 22,69]	0,02 [-0,03; 0,08] [-0,05; 0,10]	0,3586
PT Granulom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Grippe						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	5/80 (6,2)	1,36 [0,15; 12,79] [0,07; 25,84]	1,33 [0,17; 10,46] [0,09; 19,97]	0,02 [-0,14; 0,19] [-0,20; 0,24]	0,7863
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	5/80 (6,2)	0,47 [0,05; 4,17] [0,03; 8,30]	0,48 [0,06; 3,99] [0,03; 7,74]	-0,03 [-0,11; 0,05] [-0,14; 0,07]	0,4896

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	5/80 (6,2)	0,31 [0,02; 5,73] [0,01; 14,40]	0,32 [0,02; 5,58] [0,01; 13,69]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,2315
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	6/100 (6,0)	0,48 [0,09; 2,46] [0,06; 4,11]	0,50 [0,10; 2,39] [0,06; 3,92]	-0,03 [-0,09; 0,03] [-0,11; 0,05]	0,3727
PT Haemangiom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Haematemesis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Haematurie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Haemoglobin erniedrigt						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Haemophilus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Haemophilus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Häufige Darmentleerungen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hand-Fuss-Mund-Krankheit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Harnverhalt postoperativ						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Harnwegsinfektion						
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,18; 19,63] [0,09; 40,88]	1,82 [0,20; 16,31] [0,10; 32,50]	0,04 [-0,10; 0,18] [-0,14; 0,22]	0,5883
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	5/67 (7,5)	1/20 (5,0)	1,53 [0,17; 13,94] [0,08; 27,89]	1,49 [0,18; 12,04] [0,10; 23,21]	0,02 [-0,09; 0,14] [-0,13; 0,17]	0,7045
PT Hautabschuerfung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hautdepigmentierung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hauterkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hautreaktion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hautreizung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	4/20 (20,0)	0,05 [0,00; 1,08] [0,00; 2,75]	0,07 [0,00; 1,21] [0,00; 2,99]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0081
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	4/20 (20,0)	0,19 [0,02; 1,87] [0,01; 3,84]	0,23 [0,03; 1,87] [0,01; 3,62]	-0,15 [-0,35; 0,04] [-0,41; 0,10]	0,1270
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	4/100 (4,0)	0,36 [0,04; 3,33] [0,02; 6,67]	0,37 [0,04; 3,27] [0,02; 6,46]	-0,03 [-0,07; 0,02] [-0,09; 0,04]	0,3528
PT Hautulkus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hautverfärbung						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Head Lag anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Herzfrequenz erhoeht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Herzfrequenz erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Herzgeräusch						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Herzstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Hiatushernie						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hirninfarkt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hirnschaedigung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hochwoelbung des Gaumens						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,16; 22,72] [0,07; 49,54]	1,82 [0,18; 18,55] [0,09; 38,50]	0,04 [-0,11; 0,19] [-0,16; 0,24]	0,6115
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Hordeolum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Human-Metapneumovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Human-Rhinovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	0/80 (0,0)	59,32 [2,84; 1238,17] [1,09; 3216,85]	43,62 [2,39; 796,44] [0,96; 1984,05]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	<0,00 01
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	3/20 (15,0)	1,89 [0,31; 11,34] [0,18; 19,93]	1,67 [0,40; 6,97] [0,25; 10,93]	0,10 [-0,19; 0,39] [-0,28; 0,48]	0,4898
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	3/100 (3,0)	2,05 [0,44; 9,48] [0,27; 15,34]	1,99 [0,46; 8,61] [0,29; 13,64]	0,03 [-0,04; 0,10] [-0,06; 0,12]	0,3493
PT Husten						
CL-101 - ENDEAR	5/12 (41,7)	9/80 (11,2)	5,63 [1,47; 21,54] [0,97; 32,83]	3,70 [1,49; 9,20] [1,12; 12,24]	0,30 [0,02; 0,59] [-0,07; 0,68]	0,0065
CL-302 - ENDEAR	6/33 (18,2)	9/80 (11,2)	1,75 [0,57; 5,39] [0,40; 7,68]	1,62 [0,62; 4,18] [0,46; 5,63]	0,07 [-0,08; 0,22] [-0,13; 0,26]	0,3256
CL-303 - ENDEAR	7/22 (31,8)	9/80 (11,2)	3,68 [1,18; 11,44] [0,83; 16,34]	2,83 [1,19; 6,74] [0,90; 8,85]	0,21 [-0,00; 0,41] [-0,07; 0,48]	0,0194

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	5/12 (41,7)	7/20 (35,0)	1,33 [0,30; 5,77] [0,19; 9,16]	1,19 [0,49; 2,92] [0,37; 3,87]	0,07 [-0,28; 0,42] [-0,39; 0,52]	0,7105
CL-302 - CS3A	6/33 (18,2)	7/20 (35,0)	0,41 [0,12; 1,48] [0,08; 2,21]	0,52 [0,20; 1,33] [0,15; 1,78]	-0,17 [-0,42; 0,08] [-0,49; 0,16]	0,1718
CL-303 - CS3A	7/22 (31,8)	7/20 (35,0)	0,87 [0,24; 3,13] [0,16; 4,69]	0,91 [0,39; 2,14] [0,30; 2,80]	-0,03 [-0,32; 0,25] [-0,41; 0,34]	0,8291
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	18/67 (26,9)	16/100 (16,0)	1,93 [0,90; 4,12] [0,71; 5,24]	1,68 [0,92; 3,05] [0,77; 3,69]	0,11 [-0,02; 0,24] [-0,06; 0,28]	0,0884
PT Husten mit Auswurf						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hydrozephalus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hyperglykaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hyperkaliaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hyperkapnie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hyponatriämie						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hyperphosphatasämie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypersalivation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	6/80 (7,5)	0,46 [0,02; 8,66] [0,01; 21,79]	0,48 [0,03; 8,01] [0,01; 19,41]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,3291
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	6/80 (7,5)	0,80 [0,15; 4,16] [0,09; 7,00]	0,81 [0,17; 3,80] [0,11; 6,18]	-0,01 [-0,11; 0,09] [-0,15; 0,12]	0,7871
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	6/80 (7,5)	0,25 [0,01; 4,70] [0,01; 11,74]	0,27 [0,02; 4,63] [0,01; 11,30]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1877
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	2/20 (10,0)	0,58 [0,08; 4,48] [0,04; 8,52]	0,61 [0,09; 3,97] [0,05; 7,17]	-0,04 [-0,19; 0,12] [-0,24; 0,16]	0,6022
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	8/100 (8,0)	0,35 [0,07; 1,72] [0,04; 2,83]	0,37 [0,08; 1,70] [0,05; 2,74]	-0,05 [-0,12; 0,02] [-0,14; 0,04]	0,1820
PT Hypersomnie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypertrophie der Adenoiden						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypertrophie der Tonsillen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypoglykaemie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypokaliaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypokalzaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypomagnesiaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypophagie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Hyporeflexie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Hypothermie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypotonie						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypoventilation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Hypoxie²						
PT hypoxisch-ischämische Enzephalopathie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Impfkomplikation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Infektion an der Stomastelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Infektion der oberen Atemwege durch Adenoviren						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Infektion der unteren Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	4/80 (5,0)	1,73 [0,18; 16,90] [0,09; 34,60]	1,67 [0,20; 13,69] [0,10; 26,53]	0,03 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6367
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	4/80 (5,0)	1,23 [0,21; 7,04] [0,12; 12,19]	1,21 [0,23; 6,30] [0,14; 10,58]	0,01 [-0,08; 0,10] [-0,11; 0,13]	0,8199
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	1/20 (5,0)	1,23 [0,10; 14,46] [0,05; 31,39]	1,21 [0,12; 12,52] [0,06; 26,09]	0,01 [-0,11; 0,14] [-0,15; 0,18]	0,8725
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	5/100 (5,0)	0,89 [0,21; 3,86] [0,13; 6,12]	0,90 [0,22; 3,62] [0,14; 5,62]	-0,01 [-0,07; 0,06] [-0,09; 0,08]	0,8772
PT Infektion durch alpha-haemolytische Streptokokken						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Infektion mit Metapneumovirus						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Influenza-A-Virus-Test						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Influenza-A-Virus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Jahreszeitbedingte Allergie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	4/20 (20,0)	0,05 [0,00; 1,08] [0,00; 2,75]	0,07 [0,00; 1,21] [0,00; 2,99]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0081
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	4/20 (20,0)	0,08 [0,00; 1,62] [0,00; 4,15]	0,10 [0,01; 1,77] [0,00; 4,36]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0293
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	4/100 (4,0)	0,16 [0,01; 3,00] [0,00; 7,55]	0,17 [0,01; 3,02] [0,00; 7,51]	-0,04 [-0,08; -0,00] [-0,09; 0,01]	0,0985
PT Kalium im Blut erniedrigt						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Kapillarfragilität						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Kardiomyopathie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Kaustoeuerung						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Kehlkopfstenose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Klinodaktylie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Knochendichte erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Koerpertemperatur erhoeht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Kohlendioxid erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Kongestion der oberen Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	6/80 (7,5)	0,46 [0,02; 8,66] [0,01; 21,79]	0,48 [0,03; 8,01] [0,01; 19,41]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,3291
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	6/80 (7,5)	0,17 [0,01; 3,13] [0,00; 7,79]	0,18 [0,01; 3,16] [0,00; 7,74]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1075

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	6/80 (7,5)	1,23 [0,23; 6,58] [0,14; 11,14]	1,21 [0,26; 5,59] [0,16; 9,04]	0,02 [-0,12; 0,15] [-0,16; 0,19]	0,8068
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,16; 22,72] [0,07; 49,54]	1,82 [0,18; 18,55] [0,09; 38,50]	0,04 [-0,11; 0,19] [-0,16; 0,24]	0,6115
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	7/100 (7,0)	0,41 [0,08; 2,03] [0,05; 3,36]	0,43 [0,09; 1,99] [0,06; 3,23]	-0,04 [-0,10; 0,02] [-0,12; 0,04]	0,2615
PT Konjunktivitis						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	5/80 (6,2)	3,00 [0,51; 17,57] [0,29; 30,62]	2,67 [0,58; 12,23] [0,36; 19,75]	0,10 [-0,11; 0,32] [-0,18; 0,39]	0,2069
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	5/80 (6,2)	0,47 [0,05; 4,17] [0,03; 8,30]	0,48 [0,06; 3,99] [0,03; 7,74]	-0,03 [-0,11; 0,05] [-0,14; 0,07]	0,4896
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	5/80 (6,2)	2,37 [0,52; 10,80] [0,32; 17,40]	2,18 [0,56; 8,43] [0,37; 12,89]	0,07 [-0,08; 0,23] [-0,13; 0,27]	0,2561
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	1/20 (5,0)	3,00 [0,29; 31,48] [0,14; 65,90]	2,73 [0,31; 24,14] [0,16; 47,90]	0,09 [-0,09; 0,26] [-0,14; 0,31]	0,3468
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	6/67 (9,0)	6/100 (6,0)	1,54 [0,48; 5,00] [0,33; 7,23]	1,49 [0,50; 4,43] [0,36; 6,24]	0,03 [-0,05; 0,11] [-0,08; 0,14]	0,4699
PT Kontaktdermatitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	2/80 (2,5)	3,90 [0,52; 29,42] [0,27; 55,51]	3,64 [0,54; 24,37] [0,30; 44,30]	0,07 [-0,06; 0,19] [-0,10; 0,23]	0,1605
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,16; 22,72] [0,07; 49,54]	1,82 [0,18; 18,55] [0,09; 38,50]	0,04 [-0,11; 0,19] [-0,16; 0,24]	0,6115
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	3/100 (3,0)	0,99 [0,16; 6,12] [0,09; 10,83]	1,00 [0,17; 5,80] [0,10; 10,08]	-0,00 [-0,05; 0,05] [-0,07; 0,07]	0,9956
PT Kontraktur einer Extremität						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Kopfschmerz						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Krampfanfall						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/80 (0,0)	3,63 [0,15; 90,62] [0,05; 249,03]	3,57 [0,15; 86,30] [0,05; 234,74]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2745
PT Krankenhausaufenthalt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Krupp infektiöses						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Kryptorchismus						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	2/20 (10,0)	0,28 [0,02; 3,32] [0,01; 7,22]	0,30 [0,03; 3,13] [0,01; 6,52]	-0,07 [-0,21; 0,07] [-0,26; 0,12]	0,2918
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	2/20 (10,0)	0,90 [0,11; 7,07] [0,06; 13,50]	0,91 [0,14; 5,86] [0,08; 10,53]	-0,01 [-0,19; 0,17] [-0,24; 0,22]	0,9211
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	2/100 (2,0)	2,30 [0,37; 14,13] [0,21; 25,01]	2,24 [0,38; 13,04] [0,22; 22,69]	0,02 [-0,03; 0,08] [-0,05; 0,10]	0,3586
PT Kyphose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,11 [0,01; 2,24] [0,00; 5,73]	0,15 [0,01; 2,44] [0,00; 5,91]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	5/20 (25,0)	0,04 [0,00; 0,81] [0,00; 2,05]	0,06 [0,00; 0,96] [0,00; 2,36]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0028
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	5/20 (25,0)	0,30 [0,05; 1,76] [0,03; 3,08]	0,36 [0,08; 1,67] [0,05; 2,69]	-0,16 [-0,38; 0,07] [-0,45; 0,14]	0,1722

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	5/100 (5,0)	0,58 [0,11; 3,11] [0,07; 5,25]	0,60 [0,12; 2,99] [0,07; 4,96]	-0,02 [-0,08; 0,04] [-0,10; 0,06]	0,5255
PT Kyphoskoliose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Laktoseunverträglichkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Laryngitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Larynxgranulom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Leberfunktionstest anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lethargie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Leukozytenanomalie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Leukozytenzahl erhoeht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Leukozyturie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Lippenverletzung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lordose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lungenerkrankung						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lungenfunktionstest						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Lungeninfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lungenoedem						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Lungenstauung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Lungenverdichtung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Lymphadenopathie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Lymphozytenzahl erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,35; 1116,87]			
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Magenblutung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Magnesium im Blut erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT makuloeser Ausschlag						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Mangelernaehrung						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Medizinische Beobachtung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Metabolische Alkalose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Miliaria						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Mittelohrerguss						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Moraxellainfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Moraxellen-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Mukokutane Candidose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Mundschmerzen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Mundverletzung						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Muskelkontraktionen unwillkuerlich						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	4/20 (20,0)	0,05 [0,00; 1,08] [0,00; 2,75]	0,07 [0,00; 1,21] [0,00; 2,99]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0081
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	4/20 (20,0)	0,40 [0,06; 2,47] [0,04; 4,38]	0,45 [0,09; 2,22] [0,06; 3,65]	-0,11 [-0,32; 0,10] [-0,39; 0,17]	0,3188
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	4/100 (4,0)	0,74 [0,13; 4,15] [0,08; 7,14]	0,75 [0,14; 3,96] [0,08; 6,69]	-0,01 [-0,07; 0,05] [-0,08; 0,06]	0,7306
PT Muskelkontraktur						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50]	6,23 [0,13; 300,50]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,04; 1180,11]	[0,04; 1015,72]		
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Muskulaere Schwaeche						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Nahrungsmittelallergie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Nasenverstopfung						
CL-101 - ENDEAR	6/12 (50,0)	8/80 (10,0)	9,00 [2,34; 34,61] [1,53; 52,84]	5,00 [2,10; 11,90] [1,60; 15,63]	0,40 [0,11; 0,69] [0,02; 0,78]	0,0003
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	8/80 (10,0)	0,28 [0,03; 2,34] [0,02; 4,56]	0,30 [0,04; 2,33] [0,02; 4,42]	-0,07 [-0,16; 0,02] [-0,19; 0,05]	0,2154
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	8/80 (10,0)	1,42 [0,34; 5,88] [0,22; 9,18]	1,36 [0,39; 4,71] [0,27; 6,96]	0,04 [-0,12; 0,19] [-0,17; 0,24]	0,6280
CL-101 - CS3A	6/12 (50,0)	7/20 (35,0)	1,86 [0,43; 7,98] [0,27; 12,61]	1,43 [0,63; 3,25] [0,48; 4,21]	0,15 [-0,20; 0,50] [-0,31; 0,61]	0,4104
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	7/20 (35,0)	0,06 [0,01; 0,52] [0,00; 1,03]	0,09 [0,01; 0,65] [0,01; 1,23]	-0,32 [-0,54; -0,10] [-0,60; -0,03]	0,0018
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	7/20 (35,0)	0,29 [0,06; 1,35] [0,04; 2,18]	0,39 [0,12; 1,31] [0,08; 1,91]	-0,21 [-0,47; 0,04] [-0,55; 0,12]	0,1087

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	10/67 (14,9)	15/100 (15,0)	0,99 [0,42; 2,37] [0,32; 3,11]	1,00 [0,48; 2,08] [0,38; 2,62]	-0,00 [-0,11; 0,11] [-0,15; 0,14]	0,9895
PT Natrium im Blut erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Nebenniereninsuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Nekrose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Nervosität						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Neutropenie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Neutrophilenprozentzahl erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Neutrophilenzahl erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Niedrig						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Norovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Nystagmus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Obstipation						
CL-101 - ENDEAR	6/12 (50,0)	28/80 (35,0)	1,86 [0,55; 6,30] [0,37; 9,25]	1,43 [0,75; 2,71] [0,62; 3,31]	0,15 [-0,15; 0,45] [-0,25; 0,55]	0,3181
CL-302 - ENDEAR	7/33 (21,2)	28/80 (35,0)	0,50 [0,19; 1,30] [0,14; 1,75]	0,61 [0,29; 1,25] [0,23; 1,57]	-0,14 [-0,31; 0,04] [-0,37; 0,09]	0,1513
CL-303 - ENDEAR	9/22 (40,9)	28/80 (35,0)	1,29 [0,49; 3,38] [0,36; 4,58]	1,17 [0,65; 2,10] [0,54; 2,52]	0,06 [-0,17; 0,29] [-0,24; 0,36]	0,6114
CL-101 - CS3A	6/12 (50,0)	9/20 (45,0)	1,22 [0,29; 5,13] [0,19; 8,05]	1,11 [0,53; 2,34] [0,42; 2,96]	0,05 [-0,31; 0,41] [-0,42; 0,52]	0,7871
CL-302 - CS3A	7/33 (21,2)	9/20 (45,0)	0,33 [0,10; 1,11] [0,07; 1,62]	0,47 [0,21; 1,07] [0,16; 1,38]	-0,24 [-0,50; 0,02] [-0,58; 0,10]	0,0701
CL-303 - CS3A	9/22 (40,9)	9/20 (45,0)	0,85 [0,25; 2,88] [0,17; 4,23]	0,91 [0,45; 1,83] [0,36; 2,27]	-0,04 [-0,34; 0,26] [-0,43; 0,35]	0,7915
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	22/67 (32,8)	37/100 (37,0)	0,83 [0,43; 1,60] [0,35; 1,96]	0,89 [0,58; 1,36] [0,51; 1,56]	-0,04 [-0,19; 0,11] [-0,23; 0,15]	0,5822
PT obstruktive Atemwegserkrankung						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Oedem						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Oedem peripher						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,11 [0,01; 2,24] [0,00; 5,73]	0,15 [0,01; 2,44] [0,00; 5,91]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	5/20 (25,0)	0,04 [0,00; 0,81] [0,00; 2,05]	0,06 [0,00; 0,96] [0,00; 2,36]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0028
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	5/20 (25,0)	0,06 [0,00; 1,22] [0,00; 3,09]	0,08 [0,00; 1,41] [0,00; 3,44]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0136
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	5/100 (5,0)	0,13 [0,01; 2,37] [0,00; 5,91]	0,14 [0,01; 2,40] [0,00; 5,94]	-0,05 [-0,09; -0,01] [-0,11; 0,01]	0,0639
PT Ohreninfektion						
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	3/20 (15,0)	1,13 [0,16; 7,98] [0,09; 14,74]	1,11 [0,22; 5,73] [0,13; 9,59]	0,02 [-0,25; 0,28] [-0,33; 0,36]	0,9015
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	3/20 (15,0)	0,57 [0,10; 3,12] [0,06; 5,34]	0,61 [0,14; 2,72] [0,08; 4,36]	-0,06 [-0,24; 0,13] [-0,30; 0,18]	0,5145
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	3/20 (15,0)	0,56 [0,13; 2,46] [0,08; 3,93]	0,60 [0,16; 2,17] [0,11; 3,26]	-0,06 [-0,23; 0,11] [-0,28; 0,16]	0,4386
PT Ohrpfropf						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50]	6,23 [0,13; 300,50]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,04; 1180,11]	[0,04; 1015,72]		
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Okulaere Hyperaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Operationsversagen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Orale Candidose						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	7/80 (8,8)	0,95 [0,11; 8,46] [0,05; 16,84]	0,95 [0,13; 7,08] [0,07; 13,29]	-0,00 [-0,17; 0,16] [-0,23; 0,22]	0,9621
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	7/80 (8,8)	0,15 [0,01; 2,64] [0,00; 6,54]	0,16 [0,01; 2,70] [0,00; 6,59]	-0,09 [-0,15; -0,03] [-0,17; -0,01]	0,0807
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	7/80 (8,8)	0,22 [0,01; 3,96] [0,00; 9,86]	0,23 [0,01; 3,96] [0,01; 9,62]	-0,09 [-0,15; -0,03] [-0,17; -0,01]	0,1525
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	8/100 (8,0)	0,17 [0,02; 1,43] [0,01; 2,76]	0,19 [0,02; 1,46] [0,01; 2,78]	-0,07 [-0,13; -0,00] [-0,14; 0,01]	0,0688
PT Osteopenie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Otitis externa						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Otitis media						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	7/20 (35,0)	0,37 [0,06; 2,19] [0,04; 3,83]	0,48 [0,12; 1,93] [0,08; 2,99]	-0,18 [-0,48; 0,11] [-0,57; 0,21]	0,2717
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	7/20 (35,0)	0,06 [0,01; 0,52] [0,00; 1,03]	0,09 [0,01; 0,65] [0,01; 1,23]	-0,32 [-0,54; -0,10] [-0,60; -0,03]	0,0018
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	7/20 (35,0)	0,29 [0,06; 1,35] [0,04; 2,18]	0,39 [0,12; 1,31] [0,08; 1,91]	-0,21 [-0,47; 0,04] [-0,55; 0,12]	0,1087
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	6/67 (9,0)	7/100 (7,0)	1,31 [0,42; 4,07] [0,29; 5,82]	1,28 [0,45; 3,64] [0,32; 5,06]	0,02 [-0,07; 0,10] [-0,09; 0,13]	0,6449
PT Parainfluenzavirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	0/80 (0,0)	59,32 [2,84; 1238,17] [1,09; 3216,85]	43,62 [2,39; 796,44] [0,96; 1984,05]	0,25 [0,00; 0,49] [-0,07; 0,57]	<0,0001
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	0/80 (0,0)	8,74 [0,44; 172,21] [0,17; 439,44]	8,34 [0,44; 158,61] [0,17; 400,22]	0,04 [-0,00; 0,09] [-0,02; 0,11]	0,0567
PT Pectus carinatum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Perikarderguss						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Periphere Schwellung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Petechien						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pharyngitis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pharyngitis bakteriell						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pharyngitis durch Streptokokken						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Pharynxerythem						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Phosphor im Blut erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pilzinfektion						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Plagiozephalie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Pneumomediastinum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonia moraxella						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Pneumonie						
CL-101 - ENDEAR	7/12 (58,3)	23/80 (28,8)	3,47 [1,00; 12,06] [0,68; 17,83]	2,03 [1,13; 3,66] [0,93; 4,40]	0,30 [-0,00; 0,59] [-0,09; 0,68]	0,0426
CL-302 - ENDEAR	5/33 (15,2)	23/80 (28,8)	0,44 [0,15; 1,29] [0,11; 1,80]	0,53 [0,22; 1,27] [0,17; 1,67]	-0,14 [-0,29; 0,02] [-0,34; 0,07]	0,1296
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	23/80 (28,8)	0,39 [0,11; 1,45] [0,07; 2,19]	0,47 [0,16; 1,43] [0,11; 2,03]	-0,15 [-0,33; 0,02] [-0,38; 0,08]	0,1517
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	15/67 (22,4)	23/80 (28,8)	0,71 [0,34; 1,52] [0,27; 1,92]	0,78 [0,44; 1,37] [0,37; 1,63]	-0,06 [-0,20; 0,08] [-0,25; 0,12]	0,3819
PT Pneumonie adenoviral						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie durch Bakterien						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	3/80 (3,8)	1,22 [0,12; 12,36] [0,06; 25,58]	1,21 [0,13; 11,09] [0,07; 22,23]	0,01 [-0,09; 0,10] [-0,12; 0,13]	0,8655
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	5/100 (5,0)	0,29 [0,03; 2,52] [0,02; 4,99]	0,30 [0,04; 2,50] [0,02; 4,87]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,10; 0,03]	0,2340
PT Pneumonie durch Para-Influenza Virus						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Pneumonie durch Pneumokokken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	1/80 (1,2)	15,80 [1,31; 190,37] [0,60; 416,16]	13,33 [1,31; 136,02] [0,63; 282,18]	0,15 [-0,06; 0,37] [-0,12; 0,43]	0,0053
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	0/20 (0,0)	9,76 [0,43; 222,43] [0,16; 594,03]	8,08 [0,42; 155,33] [0,17; 393,29]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Pneumonie durch Streptokokken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie grippal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumoperikard						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumothorax						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Pneumothorax traumatisch						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Postoperative Wundinfektion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Postoperativer Ileus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pruritus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pseudomonas-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pseudomonas-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT psychomotorische Verlangsamung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pyelonephritis						

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Rasselgeräusche Lunge						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Reaktion an der Untersuchungsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Respiratorisches Synzytial Virus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	4/80 (5,0)	3,80 [0,62; 23,47] [0,35; 41,60]	3,33 [0,68; 16,27] [0,42; 26,77]	0,12 [-0,10; 0,33] [-0,17; 0,40]	0,1290
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	4/80 (5,0)	3,00 [0,62; 14,55] [0,38; 23,90]	2,73 [0,66; 11,29] [0,42; 17,64]	0,09 [-0,06; 0,24] [-0,11; 0,28]	0,1579
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	4/80 (5,0)	1,53 [0,39; 5,95] [0,26; 9,12]	1,49 [0,42; 5,34] [0,28; 7,96]	0,02 [-0,05; 0,10] [-0,08; 0,13]	0,5365
PT Respiratory Syncytial Virus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	1/20 (5,0)	1,23 [0,10; 14,46] [0,05; 31,39]	1,21 [0,12; 12,52] [0,06; 26,09]	0,01 [-0,11; 0,14] [-0,15; 0,18]	0,8725
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Respirivirus-Test positiv						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT restriktive Lungenerkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Retention von Bronchialsekret						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	4/80 (5,0)	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 6,00]	0,13 [0,01; 2,41] [0,00; 6,01]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,0644
PT Rhinitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	2/80 (2,5)	2,52 [0,34; 18,66] [0,18; 35,02]	2,42 [0,36; 16,50] [0,20; 30,13]	0,04 [-0,05; 0,12] [-0,08; 0,15]	0,3538
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	3/20 (15,0)	0,37 [0,06; 2,41] [0,03; 4,35]	0,40 [0,07; 2,21] [0,04; 3,78]	-0,09 [-0,27; 0,09] [-0,32; 0,14]	0,2851
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	5/100 (5,0)	0,58 [0,11; 3,11] [0,07; 5,25]	0,60 [0,12; 2,99] [0,07; 4,96]	-0,02 [-0,08; 0,04] [-0,10; 0,06]	0,5255
PT Rhinorrhoe						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	6/80 (7,5)	4,11 [0,87; 19,35] [0,54; 31,48]	3,33 [0,96; 11,59] [0,65; 17,14]	0,17 [-0,08; 0,43] [-0,16; 0,51]	0,0584

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	6/80 (7,5)	0,17 [0,01; 3,13] [0,00; 7,79]	0,18 [0,01; 3,16] [0,00; 7,74]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1075
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	6/80 (7,5)	1,23 [0,23; 6,58] [0,14; 11,14]	1,21 [0,26; 5,59] [0,16; 9,04]	0,02 [-0,12; 0,15] [-0,16; 0,19]	0,8068
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	2/20 (10,0)	3,00 [0,42; 21,30] [0,23; 39,43]	2,50 [0,49; 12,89] [0,29; 21,57]	0,15 [-0,13; 0,43] [-0,22; 0,52]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	2/20 (10,0)	0,90 [0,11; 7,07] [0,06; 13,50]	0,91 [0,14; 5,86] [0,08; 10,53]	-0,01 [-0,19; 0,17] [-0,24; 0,22]	0,9211
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	5/67 (7,5)	8/100 (8,0)	0,93 [0,29; 2,97] [0,20; 4,28]	0,93 [0,32; 2,73] [0,23; 3,82]	-0,01 [-0,09; 0,08] [-0,11; 0,10]	0,8992
PT Rhinovirusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	4/12 (33,3)	10/80 (12,5)	3,50 [0,89; 13,79] [0,58; 21,21]	2,67 [0,99; 7,16] [0,73; 9,77]	0,21 [-0,07; 0,48] [-0,15; 0,57]	0,0624
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	10/80 (12,5)	0,22 [0,03; 1,78] [0,01; 3,45]	0,24 [0,03; 1,82] [0,02; 3,43]	-0,09 [-0,19; -0,00] [-0,22; 0,03]	0,1242
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	10/80 (12,5)	0,70 [0,14; 3,46] [0,09; 5,71]	0,73 [0,17; 3,08] [0,11; 4,85]	-0,03 [-0,17; 0,11] [-0,22; 0,15]	0,6618
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	7/67 (10,4)	10/80 (12,5)	0,82 [0,29; 2,28] [0,21; 3,14]	0,84 [0,34; 2,08] [0,25; 2,76]	-0,02 [-0,12; 0,08] [-0,16; 0,11]	0,6994
PT Rippendeformierung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Rissige Lippen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Risswunde						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Rosazea						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Roseola						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Sabbern						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Sauerstoffsättigung erniedrigt						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	10/80 (12,5)	0,64 [0,07; 5,47] [0,04; 10,76]	0,67 [0,09; 4,75] [0,05; 8,81]	-0,04 [-0,21; 0,13] [-0,27; 0,18]	0,6799
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	10/80 (12,5)	0,45 [0,09; 2,18] [0,06; 3,58]	0,48 [0,11; 2,09] [0,07; 3,32]	-0,06 [-0,17; 0,04] [-0,21; 0,08]	0,3145
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	10/80 (12,5)	0,33 [0,04; 2,76] [0,02; 5,35]	0,36 [0,05; 2,69] [0,03; 5,04]	-0,08 [-0,19; 0,03] [-0,23; 0,07]	0,2891
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	2/20 (10,0)	0,58 [0,08; 4,48] [0,04; 8,52]	0,61 [0,09; 3,97] [0,05; 7,17]	-0,04 [-0,19; 0,12] [-0,24; 0,16]	0,6022
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	4/67 (6,0)	12/100 (12,0)	0,47 [0,14; 1,51] [0,10; 2,19]	0,50 [0,17; 1,48] [0,12; 2,08]	-0,06 [-0,15; 0,02] [-0,17; 0,05]	0,1958
PT Schlafapnoe-Syndrom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	3/22 (13,6)	0/80 (0,0)	28,90 [1,43; 582,86] [0,56; 1498,08]	24,65 [1,32; 460,19] [0,53; 1154,36]	0,14 [-0,01; 0,28] [-0,05; 0,32]	0,0008
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	3/22 (13,6)	1/20 (5,0)	3,00 [0,29; 31,48] [0,14; 65,90]	2,73 [0,31; 24,14] [0,16; 47,90]	0,09 [-0,09; 0,26] [-0,14; 0,31]	0,3468

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	1/100 (1,0)	4,64 [0,47; 45,59] [0,23; 93,48]	4,48 [0,48; 42,14] [0,24; 85,24]	0,03 [-0,02; 0,09] [-0,04; 0,10]	0,1509
PT Schlaflosigkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schlechtes Gedeihen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/80 (1,2)	2,43 [0,22; 27,41] [0,10; 58,69]	2,39 [0,22; 25,76] [0,10; 54,39]	0,02 [-0,03; 0,06] [-0,05; 0,08]	0,4602
PT Schmerz						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88]	18,69 [0,80; 434,72]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
			[0,29; 1523,09]	[0,30; 1168,43]		
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	4/20 (20,0)	0,36 [0,04; 3,71] [0,02; 7,69]	0,42 [0,05; 3,31] [0,03; 6,34]	-0,12 [-0,35; 0,12] [-0,43; 0,19]	0,3864
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	4/20 (20,0)	0,05 [0,00; 1,08] [0,00; 2,75]	0,07 [0,00; 1,21] [0,00; 2,99]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0081
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	4/20 (20,0)	0,08 [0,00; 1,62] [0,00; 4,15]	0,10 [0,01; 1,77] [0,00; 4,36]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0293
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	4/100 (4,0)	0,36 [0,04; 3,33] [0,02; 6,67]	0,37 [0,04; 3,27] [0,02; 6,46]	-0,03 [-0,07; 0,02] [-0,09; 0,04]	0,3528
PT Schmerz in einer Extremität						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Schmerzen an der Katheterstelle						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schmerzen während eines Eingriffes						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,21; 10,97] [0,11; 20,47]	1,49 [0,22; 10,34] [0,12; 18,99]	0,01 [-0,04; 0,06] [-0,05; 0,07]	0,6841
PT Schnarchen						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schock						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Schwellung an der Infusionsstelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schwellung des Auges						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Schwindelgefühl						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Selektive Essstörung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Sepsis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Sepsis durch Staphylokokken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Serratien-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Sinus Sekretstauung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Sinustachykardie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Skoliose						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	4/80 (5,0)	1,73 [0,18; 16,90] [0,09; 34,60]	1,67 [0,20; 13,69] [0,10; 26,53]	0,03 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6367
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	4/80 (5,0)	1,23 [0,21; 7,04] [0,12; 12,19]	1,21 [0,23; 6,30] [0,14; 10,58]	0,01 [-0,08; 0,10] [-0,11; 0,13]	0,8199
CL-303 - ENDEAR	9/22 (40,9)	4/80 (5,0)	13,15 [3,53; 49,07] [2,33; 74,21]	8,18 [2,78; 24,07] [1,98; 33,79]	0,36 [0,15; 0,57] [0,08; 0,64]	<0,00 01
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	8/20 (40,0)	0,14 [0,01; 1,27] [0,01; 2,57]	0,21 [0,03; 1,47] [0,02; 2,71]	-0,32 [-0,58; -0,05] [-0,67; 0,03]	0,0576
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	8/20 (40,0)	0,10 [0,02; 0,52] [0,01; 0,89]	0,15 [0,04; 0,64] [0,02; 1,01]	-0,34 [-0,57; -0,11] [-0,64; -0,04]	0,0024
CL-303 - CS3A	9/22 (40,9)	8/20 (40,0)	1,04 [0,30; 3,57] [0,21; 5,26]	1,02 [0,49; 2,13] [0,39; 2,69]	0,01 [-0,29; 0,31] [-0,38; 0,40]	0,9528

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	12/67 (17,9)	12/100 (12,0)	1,60 [0,67; 3,81] [0,51; 5,01]	1,49 [0,71; 3,12] [0,57; 3,94]	0,06 [-0,05; 0,17] [-0,09; 0,21]	0,2873
PT Sonnenbrand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Sprachstoerung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Sprachstörung entwicklungsbedingt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Staphylokokken-Bakteriämie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Staphylokokken-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Staphylokokkeninfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Steatosis hepatis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Stomatitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Strabismus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Streptokokken-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Stuhlanalyse anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Sturzentleerung des Magens						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Subgaleales Haematom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT subkutanen Emphysem						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Synkope						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Tachykardie						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	7/80 (8,8)	2,09 [0,38; 11,47] [0,22; 19,60]	1,90 [0,45; 8,12] [0,28; 12,80]	0,08 [-0,14; 0,30] [-0,21; 0,37]	0,3919
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	7/80 (8,8)	0,67 [0,13; 3,42] [0,08; 5,71]	0,69 [0,15; 3,16] [0,09; 5,09]	-0,03 [-0,13; 0,08] [-0,16; 0,11]	0,6327
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	7/80 (8,8)	0,50 [0,06; 4,27] [0,03; 8,39]	0,52 [0,07; 4,00] [0,04; 7,60]	-0,04 [-0,15; 0,06] [-0,18; 0,10]	0,5180
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	3/20 (15,0)	1,13 [0,16; 7,98] [0,09; 14,74]	1,11 [0,22; 5,73] [0,13; 9,59]	0,02 [-0,25; 0,28] [-0,33; 0,36]	0,9015
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	3/20 (15,0)	0,37 [0,06; 2,41] [0,03; 4,35]	0,40 [0,07; 2,21] [0,04; 3,78]	-0,09 [-0,27; 0,09] [-0,32; 0,14]	0,2851
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	5/67 (7,5)	10/100 (10,0)	0,73 [0,24; 2,23] [0,17; 3,17]	0,75 [0,27; 2,09] [0,19; 2,88]	-0,03 [-0,11; 0,06] [-0,14; 0,09]	0,5752
PT Tachykardie ventrikulär						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Talipes						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Test auf Bakterien positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Thoraxdeformitaet						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	3/20 (15,0)	0,57 [0,08; 3,80] [0,05; 6,90]	0,61 [0,11; 3,26] [0,07; 5,54]	-0,06 [-0,26; 0,14] [-0,32; 0,20]	0,5595
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	3/100 (3,0)	0,99 [0,16; 6,12] [0,09; 10,83]	1,00 [0,17; 5,80] [0,10; 10,08]	-0,00 [-0,05; 0,05] [-0,07; 0,07]	0,9956
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Thrombose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Thrombozytenzahl erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Thrombozytenzahl vermindert						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Thrombozytose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Tibiafraktur						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Tod						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Torticollis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	4/20 (20,0)	0,12 [0,01; 1,21] [0,01; 2,48]	0,15 [0,02; 1,26] [0,01; 2,46]	-0,17 [-0,35; 0,02] [-0,41; 0,07]	0,0424
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	4/20 (20,0)	0,40 [0,06; 2,47] [0,04; 4,38]	0,45 [0,09; 2,22] [0,06; 3,65]	-0,11 [-0,32; 0,10] [-0,39; 0,17]	0,3188
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	4/100 (4,0)	1,12 [0,24; 5,20] [0,15; 8,40]	1,12 [0,26; 4,84] [0,16; 7,67]	0,00 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8804
PT Trachealerkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Tracheitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Tracheomalazie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Traeger einer bakteriellen Erkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Traumatische Verschiebung des Zahns						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Traumatisches Haematom						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Tremor						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Trismus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT trockene Haut						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Trockenes Auge						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Trommelfellhyperaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Troponin T erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Uebelkeit						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ueberempfindlichkeit						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	1/20 (5,0)	1,73 [0,10; 30,45] [0,04; 75,02]	1,67 [0,11; 24,26] [0,05; 56,27]	0,03 [-0,15; 0,22] [-0,21; 0,27]	0,7105
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT ueberschiessendes Granulationsgewebe						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	3/20 (15,0)	0,18 [0,02; 1,84] [0,01; 3,83]	0,20 [0,02; 1,81] [0,01; 3,61]	-0,12 [-0,29; 0,05] [-0,34; 0,10]	0,1132
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	3/20 (15,0)	0,11 [0,01; 2,30] [0,00; 5,95]	0,13 [0,01; 2,38] [0,00; 5,92]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0625
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT Ueberwaesserung						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ulkus duodeni						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Unbehagen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Urinanalyse anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Urtikaria						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	0/80 (0,0)	19,63 [0,91; 425,01] [0,35; 1116,87]	17,61 [0,88; 353,98] [0,34; 908,84]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,0067
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	0/20 (0,0)	5,00 [0,23; 110,71] [0,09; 293,01]	4,57 [0,23; 89,72] [0,09; 228,71]	0,09 [-0,03; 0,21] [-0,07; 0,25]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT ventrikulär-peritonealer Shunt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Ventrikuläre Hypertrophie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Verbrennung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Verfaerbung der Absonderung der Nase						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Verlust des Bewusstseins						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT vermehrte Bronchialsekretion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Verschluss eines medizinischen Gerätes						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Verzögerter Fontanellenschluss						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Verzögertes Erwachen aus der Anaesthetie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Virale Gastritis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Virale Infektion der oberen Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	8/80 (10,0)	3,00 [0,67; 13,40] [0,42; 21,45]	2,50 [0,77; 8,14] [0,53; 11,79]	0,15 [-0,10; 0,40] [-0,18; 0,48]	0,1375
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	8/80 (10,0)	0,13 [0,01; 2,27] [0,00; 5,62]	0,14 [0,01; 2,36] [0,00; 5,73]	-0,10 [-0,17; -0,03] [-0,19; -0,01]	0,0606
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	8/80 (10,0)	0,43 [0,05; 3,62] [0,03; 7,09]	0,45 [0,06; 3,44] [0,03; 6,50]	-0,05 [-0,16; 0,05] [-0,20; 0,09]	0,4267
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	8/80 (10,0)	0,57 [0,16; 1,99] [0,11; 2,94]	0,60 [0,19; 1,90] [0,13; 2,73]	-0,04 [-0,13; 0,05] [-0,15; 0,07]	0,3758
PT Virale Pneumonie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	6/80 (7,5)	1,12 [0,12; 10,22] [0,06; 20,46]	1,11 [0,15; 8,44] [0,08; 15,97]	0,01 [-0,16; 0,18] [-0,21; 0,23]	0,9196
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	6/80 (7,5)	0,17 [0,01; 3,13] [0,00; 7,79]	0,18 [0,01; 3,16] [0,00; 7,74]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1075
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	6/80 (7,5)	0,59 [0,07; 5,15] [0,03; 10,20]	0,61 [0,08; 4,77] [0,04; 9,13]	-0,03 [-0,13; 0,07] [-0,17; 0,11]	0,6291
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	6/80 (7,5)	0,38 [0,07; 1,95] [0,04; 3,25]	0,40 [0,08; 1,91] [0,05; 3,12]	-0,05 [-0,12; 0,03] [-0,14; 0,05]	0,2310

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Viraler Hautausschlag						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Virusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	8/80 (10,0)	0,82 [0,09; 7,19] [0,05; 14,24]	0,83 [0,11; 6,09] [0,06; 11,37]	-0,02 [-0,19; 0,15] [-0,24; 0,21]	0,8570
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	8/80 (10,0)	0,28 [0,03; 2,34] [0,02; 4,56]	0,30 [0,04; 2,33] [0,02; 4,42]	-0,07 [-0,16; 0,02] [-0,19; 0,05]	0,2154
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	8/80 (10,0)	0,43 [0,05; 3,62] [0,03; 7,09]	0,45 [0,06; 3,44] [0,03; 6,50]	-0,05 [-0,16; 0,05] [-0,20; 0,09]	0,4267
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	8/80 (10,0)	0,42 [0,11; 1,66] [0,07; 2,55]	0,45 [0,12; 1,62] [0,08; 2,43]	-0,06 [-0,14; 0,03] [-0,16; 0,05]	0,2066
PT Virusinfektion der Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,21; 10,97] [0,11; 20,47]	1,49 [0,22; 10,34] [0,12; 18,99]	0,01 [-0,04; 0,06] [-0,05; 0,07]	0,6841
PT Virusinfektion der unteren Luftwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Weichteilverletzung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Weinen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Windelausschlag durch Candida						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Windeldermatitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	6/80 (7,5)	0,46 [0,02; 8,66] [0,01; 21,79]	0,48 [0,03; 8,01] [0,01; 19,41]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,3291
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	6/80 (7,5)	0,17 [0,01; 3,13] [0,00; 7,79]	0,18 [0,01; 3,16] [0,00; 7,74]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1075
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	6/80 (7,5)	1,23 [0,23; 6,58] [0,14; 11,14]	1,21 [0,26; 5,59] [0,16; 9,04]	0,02 [-0,12; 0,15] [-0,16; 0,19]	0,8068
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	5/20 (25,0)	0,11 [0,01; 2,24] [0,00; 5,73]	0,15 [0,01; 2,44] [0,00; 5,91]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	5/20 (25,0)	0,04 [0,00; 0,81] [0,00; 2,05]	0,06 [0,00; 0,96] [0,00; 2,36]	-0,25 [-0,44; -0,06] [-0,50; -0,00]	0,0028
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	5/20 (25,0)	0,30 [0,05; 1,76] [0,03; 3,08]	0,36 [0,08; 1,67] [0,05; 2,69]	-0,16 [-0,38; 0,07] [-0,45; 0,14]	0,1722

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	11/100 (11,0)	0,25 [0,05; 1,16] [0,03; 1,88]	0,27 [0,06; 1,19] [0,04; 1,88]	-0,08 [-0,15; -0,01] [-0,18; 0,02]	0,0589
PT Windpocken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Wirbelsäulendeformierung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Wunde						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Wundinfektion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Zahnen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	14/80 (17,5)	0,18 [0,01; 3,28] [0,00; 8,11]	0,21 [0,01; 3,39] [0,01; 8,06]	-0,17 [-0,26; -0,09] [-0,28; -0,07]	0,1175
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	14/80 (17,5)	0,47 [0,13; 1,76] [0,08; 2,67]	0,52 [0,16; 1,69] [0,11; 2,45]	-0,08 [-0,21; 0,04] [-0,25; 0,08]	0,2577
CL-303 - ENDEAR	5/22 (22,7)	14/80 (17,5)	1,39 [0,44; 4,39] [0,31; 6,30]	1,30 [0,53; 3,21] [0,40; 4,27]	0,05 [-0,14; 0,25] [-0,20; 0,31]	0,5789
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	4/20 (20,0)	0,15 [0,01; 2,98] [0,00; 7,69]	0,18 [0,01; 3,07] [0,00; 7,49]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,1031
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	4/20 (20,0)	0,40 [0,08; 2,01] [0,05; 3,34]	0,45 [0,11; 1,83] [0,07; 2,82]	-0,11 [-0,31; 0,09] [-0,37; 0,15]	0,2601
CL-303 - CS3A	5/22 (22,7)	4/20 (20,0)	1,18 [0,27; 5,18] [0,17; 8,24]	1,14 [0,35; 3,65] [0,25; 5,27]	0,03 [-0,22; 0,28] [-0,30; 0,35]	0,8317
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	8/67 (11,9)	18/100 (18,0)	0,62 [0,25; 1,52] [0,19; 2,01]	0,66 [0,31; 1,44] [0,24; 1,83]	-0,06 [-0,17; 0,05] [-0,20; 0,08]	0,2912
PT Zahnverletzung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Zyanose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,21; 10,97] [0,11; 20,47]	1,49 [0,22; 10,34] [0,12; 18,99]	0,01 [-0,04; 0,06] [-0,05; 0,07]	0,6841
PT Zyste						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Zystitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
Quellen: ENDEAR: Dossiers 2017 und 2020, clinicaltrials.gov. CS3A: clinicaltrials.gov. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
2) Term nicht dargestellt, da für Nusinersen sowohl als SUE als auch als UE (ohne SUE) berichtet. Anzahl Ereignisse für UE nicht ermittelbar.						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						

Tabelle 4-279: Effektschätzer für „Unerwünschter Ereignisse nach MedDRA PT mit nicht signifikantem Unterschied“ in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien im Vergleich zu den Nusinersen-Studien – Historischer Vergleich

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Abszess an der Stomastelle						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Adenovirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Akutes respiratorisches Distress - Syndrom						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Alaninaminotransferase erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Anomale Gewichtszunahme						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Apnoe						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	4/100 (4,0)	0,16 [0,01; 3,00] [0,00; 7,55]	0,17 [0,01; 3,02] [0,00; 7,51]	-0,04 [-0,08; -0,00] [-0,09; 0,01]	0,0985
PT Aspartataminotransferase erhöht						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Asphyxie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Aspiration						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	4/100 (4,0)	0,16 [0,01; 3,00] [0,00; 7,55]	0,17 [0,01; 3,02] [0,00; 7,51]	-0,04 [-0,08; -0,00] [-0,09; 0,01]	0,0985
PT Aspirationspneumonie						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	8/80 (10,0)	1,80 [0,33; 9,70] [0,20; 16,48]	1,67 [0,40; 6,93] [0,26; 10,85]	0,07 [-0,15; 0,29] [-0,22; 0,36]	0,4914
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	8/80 (10,0)	0,13 [0,01; 2,27] [0,00; 5,62]	0,14 [0,01; 2,36] [0,00; 5,73]	-0,10 [-0,17; -0,03] [-0,19; -0,01]	0,0606
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	8/80 (10,0)	0,43 [0,05; 3,62] [0,03; 7,09]	0,45 [0,06; 3,44] [0,03; 6,50]	-0,05 [-0,16; 0,05] [-0,20; 0,09]	0,4267
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	3/20 (15,0)	1,13 [0,16; 7,98] [0,09; 14,74]	1,11 [0,22; 5,73] [0,13; 9,59]	0,02 [-0,25; 0,28] [-0,33; 0,36]	0,9015
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	3/20 (15,0)	0,07 [0,00; 1,53] [0,00; 3,94]	0,09 [0,00; 1,62] [0,00; 4,06]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,0233
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	3/20 (15,0)	0,27 [0,03; 2,83] [0,01; 5,93]	0,30 [0,03; 2,68] [0,02; 5,32]	-0,10 [-0,28; 0,07] [-0,34; 0,13]	0,2547
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	3/67 (4,5)	11/100 (11,0)	0,38 [0,10; 1,41] [0,07; 2,14]	0,41 [0,12; 1,40] [0,08; 2,07]	-0,07 [-0,14; 0,01] [-0,17; 0,04]	0,1372
PT Atemerkkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Atemstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	5/80 (6,2)	0,55 [0,03; 10,56] [0,01; 26,73]	0,57 [0,03; 9,65] [0,01; 23,52]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,3758
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	5/80 (6,2)	0,20 [0,01; 3,81] [0,00; 9,55]	0,22 [0,01; 3,81] [0,00; 9,38]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,1436
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	5/80 (6,2)	0,71 [0,08; 6,45] [0,04; 12,88]	0,73 [0,09; 5,91] [0,05; 11,41]	-0,02 [-0,12; 0,08] [-0,15; 0,12]	0,7646
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	5/100 (5,0)	0,29 [0,03; 2,52] [0,02; 4,99]	0,30 [0,04; 2,50] [0,02; 4,87]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,10; 0,03]	0,2340
PT Atemwegsinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	6/80 (7,5)	0,46 [0,02; 8,66] [0,01; 21,79]	0,48 [0,03; 8,01] [0,01; 19,41]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,3291
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	6/80 (7,5)	1,23 [0,29; 5,25] [0,18; 8,29]	1,21 [0,32; 4,56] [0,21; 6,92]	0,02 [-0,10; 0,13] [-0,13; 0,17]	0,7774

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	6/80 (7,5)	0,25 [0,01; 4,70] [0,01; 11,74]	0,27 [0,02; 4,63] [0,01; 11,30]	-0,07 [-0,13; -0,02] [-0,15; 0,00]	0,1877
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,18; 19,63] [0,09; 40,88]	1,82 [0,20; 16,31] [0,10; 32,50]	0,04 [-0,10; 0,18] [-0,14; 0,22]	0,5883
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	7/100 (7,0)	0,62 [0,16; 2,50] [0,10; 3,87]	0,64 [0,17; 2,39] [0,11; 3,61]	-0,03 [-0,10; 0,05] [-0,12; 0,07]	0,5020
PT Bakterielle Tracheitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Blutung nach einem Eingriff						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Bradykardie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Bronchiolitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	4/80 (5,0)	1,23 [0,21; 7,04] [0,12; 12,19]	1,21 [0,23; 6,30] [0,14; 10,58]	0,01 [-0,08; 0,10] [-0,11; 0,13]	0,8199
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	4/80 (5,0)	1,90 [0,32; 11,13] [0,19; 19,39]	1,82 [0,36; 9,28] [0,21; 15,50]	0,04 [-0,09; 0,17] [-0,13; 0,21]	0,4723
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	3/20 (15,0)	0,20 [0,01; 4,23] [0,00; 11,02]	0,23 [0,01; 4,12] [0,01; 10,18]	-0,15 [-0,31; 0,01] [-0,36; 0,06]	0,1654
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	3/20 (15,0)	0,37 [0,06; 2,41] [0,03; 4,35]	0,40 [0,07; 2,21] [0,04; 3,78]	-0,09 [-0,27; 0,09] [-0,32; 0,14]	0,2851
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	3/20 (15,0)	0,57 [0,08; 3,80] [0,05; 6,90]	0,61 [0,11; 3,26] [0,07; 5,54]	-0,06 [-0,26; 0,14] [-0,32; 0,20]	0,5595
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	7/100 (7,0)	0,84 [0,24; 3,00] [0,16; 4,47]	0,85 [0,26; 2,80] [0,18; 4,07]	-0,01 [-0,09; 0,07] [-0,11; 0,09]	0,7932
PT Bronchitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	4/100 (4,0)	0,16 [0,01; 3,00] [0,00; 7,55]	0,17 [0,01; 3,02] [0,00; 7,51]	-0,04 [-0,08; -0,00] [-0,09; 0,01]	0,0985
PT Bronchitis viral						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT chronische respiratorische Insuffizienz						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Coronavirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Dehydratation						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Dermatitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Dysphagie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	2/80 (2,5)	1,22 [0,11; 13,92] [0,05; 29,92]	1,21 [0,11; 12,91] [0,05; 27,16]	0,01 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8739
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	2/80 (2,5)	1,86 [0,16; 21,49] [0,07; 46,37]	1,82 [0,17; 19,13] [0,08; 40,09]	0,02 [-0,07; 0,11] [-0,10; 0,14]	0,6168

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,21; 10,97] [0,11; 20,47]	1,49 [0,22; 10,34] [0,12; 18,99]	0,01 [-0,04; 0,06] [-0,05; 0,07]	0,6841
PT Dyspnoe						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	4/80 (5,0)	0,59 [0,06; 5,52] [0,03; 11,13]	0,61 [0,07; 5,22] [0,04; 10,27]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6449
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	4/100 (4,0)	0,36 [0,04; 3,33] [0,02; 6,67]	0,37 [0,04; 3,27] [0,02; 6,46]	-0,03 [-0,07; 0,02] [-0,09; 0,04]	0,3528
PT Enterovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Enterovirusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Erbrechen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	3/80 (3,8)	0,80 [0,08; 8,00] [0,04; 16,49]	0,81 [0,09; 7,49] [0,04; 15,08]	-0,01 [-0,08; 0,06] [-0,10; 0,09]	0,8513
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	4/100 (4,0)	0,36 [0,04; 3,33] [0,02; 6,67]	0,37 [0,04; 3,27] [0,02; 6,46]	-0,03 [-0,07; 0,02] [-0,09; 0,04]	0,3528
PT Ernährungsunverträglichkeit						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Exanthema subitum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Fieber						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	4/33 (12,1)	4/80 (5,0)	2,62 [0,61; 11,18] [0,39; 17,63]	2,42 [0,64; 9,12] [0,42; 13,83]	0,07 [-0,05; 0,19] [-0,09; 0,23]	0,1815
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	4/33 (12,1)	0/20 (0,0)	6,25 [0,32; 122,59] [0,13; 312,27]	5,56 [0,31; 98,11] [0,13; 241,79]	0,12 [0,01; 0,23] [-0,03; 0,27]	0,1087
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	4/67 (6,0)	4/100 (4,0)	1,52 [0,37; 6,32] [0,24; 9,87]	1,49 [0,39; 5,76] [0,25; 8,81]	0,02 [-0,05; 0,09] [-0,07; 0,11]	0,5602
PT Funktionsstörung eines Gerätes						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gastroenteritis durch Rotavirus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Gastrostomie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Gerinnungstest anomal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Gewichtszunahme unzureichend						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Harnwegsinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	3/80 (3,8)	0,80 [0,08; 8,00] [0,04; 16,49]	0,81 [0,09; 7,49] [0,04; 15,08]	-0,01 [-0,08; 0,06] [-0,10; 0,09]	0,8513
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	3/100 (3,0)	0,49 [0,05; 4,81] [0,02; 9,87]	0,50 [0,05; 4,68] [0,03; 9,47]	-0,02 [-0,06; 0,03] [-0,07; 0,04]	0,5335
PT Herzstillstand						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	3/100 (3,0)	0,21 [0,01; 4,06] [0,00; 10,35]	0,21 [0,01; 4,04] [0,00; 10,21]	-0,03 [-0,06; 0,00] [-0,07; 0,01]	0,1538
PT Hirnschaedigung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Human-Metapneumovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Human-Rhinovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	0/20 (0,0)	9,76 [0,43; 222,43] [0,16; 594,03]	8,08 [0,42; 155,33] [0,17; 393,29]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Hydrozephalus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hyperkapnie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hypernatraemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hypertransaminasaemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Hyponatraemie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Hypoventilation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Hypoxie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	4/80 (5,0)	0,68 [0,03; 13,42] [0,01; 34,25]	0,69 [0,04; 12,12] [0,02; 29,79]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,4309
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	5/100 (5,0)	0,13 [0,01; 2,37] [0,00; 5,91]	0,14 [0,01; 2,40] [0,00; 5,94]	-0,05 [-0,09; -0,01] [-0,11; 0,01]	0,0639
PT hypoxisch-ischämische Enzephalopathie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,59 [0,04; 10,05] [0,01; 24,46]	0,61 [0,04; 9,16] [0,02; 21,50]	-0,02 [-0,13; 0,09] [-0,17; 0,13]	0,7179
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Impfkomplikation						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Infektion der oberen Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	3/12 (25,0)	4/80 (5,0)	6,33 [1,22; 32,93] [0,73; 55,29]	5,00 [1,27; 19,65] [0,83; 30,20]	0,20 [-0,05; 0,45] [-0,13; 0,53]	0,0154
CL-302 - ENDEAR	3/33 (9,1)	4/80 (5,0)	1,90 [0,40; 9,00] [0,25; 14,67]	1,82 [0,43; 7,68] [0,27; 12,08]	0,04 [-0,07; 0,15] [-0,10; 0,18]	0,4141

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	4/80 (5,0)	0,90 [0,10; 8,53] [0,05; 17,27]	0,91 [0,11; 7,73] [0,05; 15,13]	-0,00 [-0,10; 0,09] [-0,14; 0,13]	0,9307
CL-101 - CS3A	3/12 (25,0)	1/20 (5,0)	6,33 [0,58; 69,68] [0,27; 148,04]	5,00 [0,58; 42,80] [0,30; 84,03]	0,20 [-0,06; 0,46] [-0,15; 0,55]	0,1031
CL-302 - CS3A	3/33 (9,1)	1/20 (5,0)	1,90 [0,18; 19,63] [0,09; 40,88]	1,82 [0,20; 16,31] [0,10; 32,50]	0,04 [-0,10; 0,18] [-0,14; 0,22]	0,5883
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	7/67 (10,4)	5/100 (5,0)	2,22 [0,67; 7,30] [0,46; 10,62]	2,09 [0,69; 6,31] [0,49; 8,93]	0,05 [-0,03; 0,14] [-0,06; 0,17]	0,1828
PT Infektion der unteren Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	4/80 (5,0)	1,73 [0,18; 16,90] [0,09; 34,60]	1,67 [0,20; 13,69] [0,10; 26,53]	0,03 [-0,13; 0,20] [-0,18; 0,25]	0,6367
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	4/80 (5,0)	1,23 [0,21; 7,04] [0,12; 12,19]	1,21 [0,23; 6,30] [0,14; 10,58]	0,01 [-0,08; 0,10] [-0,11; 0,13]	0,8199
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	4/80 (5,0)	0,38 [0,02; 7,29] [0,01; 18,46]	0,39 [0,02; 7,00] [0,01; 17,34]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,2870
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	3/67 (4,5)	4/100 (4,0)	1,12 [0,24; 5,20] [0,15; 8,40]	1,12 [0,26; 4,84] [0,16; 7,67]	0,00 [-0,06; 0,07] [-0,08; 0,09]	0,8804
PT Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Infektion mit Metapneumovirus						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Komplikation in Verbindung mit dem Medizinprodukt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Krampfanfall						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Krankenhausaufenthalt						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Lungenerkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Lungenfunktionstest						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Lungeninfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Magenblutung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Medizinische Beobachtung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Moraxellainfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Nasopharyngitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Norovirus-Test positiv						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Oberschenkelfraktur						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT obstruktive Atemwegserkrankung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Ohreninfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Operationsversagen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Parainfluenzavirus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	0/80 (0,0)	38,33 [1,72; 854,09] [0,65; 2264,93]	31,15 [1,58; 612,96] [0,62; 1563,18]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0002
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	1/20 (5,0)	3,80 [0,31; 47,21] [0,14; 104,20]	3,33 [0,34; 32,96] [0,16; 67,71]	0,12 [-0,11; 0,35] [-0,19; 0,42]	0,2806
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Pneumomediastinum						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonia moraxella						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie						
CL-101 - ENDEAR	7/12 (58,3)	19/80 (23,8)	4,49 [1,28; 15,81] [0,86; 23,48]	2,46 [1,32; 4,56] [1,09; 5,54]	0,35 [0,05; 0,64] [-0,04; 0,73]	0,0136
CL-302 - ENDEAR	5/33 (15,2)	19/80 (23,8)	0,57 [0,19; 1,69] [0,14; 2,38]	0,64 [0,26; 1,57] [0,20; 2,08]	-0,09 [-0,24; 0,07] [-0,29; 0,12]	0,3117
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	19/80 (23,8)	0,32 [0,07; 1,50] [0,04; 2,44]	0,38 [0,10; 1,52] [0,06; 2,34]	-0,15 [-0,30; 0,01] [-0,35; 0,05]	0,1340
CL-101 - CS3A	7/12 (58,3)	5/20 (25,0)	4,20 [0,91; 19,40] [0,56; 31,38]	2,33 [0,95; 5,72] [0,72; 7,59]	0,33 [-0,00; 0,67] [-0,11; 0,78]	0,0635

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	5/33 (15,2)	5/20 (25,0)	0,54 [0,13; 2,15] [0,09; 3,33]	0,61 [0,20; 1,84] [0,14; 2,60]	-0,10 [-0,32; 0,13] [-0,40; 0,20]	0,3789
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	5/20 (25,0)	0,30 [0,05; 1,76] [0,03; 3,08]	0,36 [0,08; 1,67] [0,05; 2,69]	-0,16 [-0,38; 0,07] [-0,45; 0,14]	0,1722
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	14/67 (20,9)	24/100 (24,0)	0,84 [0,40; 1,76] [0,31; 2,23]	0,87 [0,49; 1,56] [0,41; 1,87]	-0,03 [-0,16; 0,10] [-0,20; 0,14]	0,6401
PT Pneumonie adenoviral						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie durch Bakterien						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	3/80 (3,8)	0,89 [0,04; 18,20] [0,02; 47,05]	0,89 [0,05; 16,25] [0,02; 40,49]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,4976
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	3/80 (3,8)	1,22 [0,12; 12,36] [0,06; 25,58]	1,21 [0,13; 11,09] [0,07; 22,23]	0,01 [-0,09; 0,10] [-0,12; 0,13]	0,8655

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	2/20 (10,0)	0,43 [0,04; 5,13] [0,02; 11,18]	0,45 [0,04; 4,64] [0,02; 9,62]	-0,05 [-0,21; 0,10] [-0,26; 0,15]	0,4982
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	5/100 (5,0)	0,29 [0,03; 2,52] [0,02; 4,99]	0,30 [0,04; 2,50] [0,02; 4,87]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,10; 0,03]	0,2340
PT Pneumonie durch Para-Influenza Virus						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Pneumonie durch Pneumokokken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Pneumonie durch Pseudomonas						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	1/80 (1,2)	15,80 [1,31; 190,37] [0,60; 416,16]	13,33 [1,31; 136,02] [0,63; 282,18]	0,15 [-0,06; 0,37] [-0,12; 0,43]	0,0053

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	0/20 (0,0)	9,76 [0,43; 222,43] [0,16; 594,03]	8,08 [0,42; 155,33] [0,17; 393,29]	0,17 [-0,04; 0,38] [-0,11; 0,44]	0,0635
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	2/67 (3,0)	1/100 (1,0)	3,05 [0,27; 34,28] [0,13; 73,35]	2,99 [0,28; 32,27] [0,13; 68,17]	0,02 [-0,03; 0,07] [-0,04; 0,08]	0,3453
PT Pneumonie grippal						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Pneumoperikard						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Postoperative Wundinfektion						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Pyelonephritis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	4/80 (5,0)	3,80 [0,62; 23,47] [0,35; 41,60]	3,33 [0,68; 16,27] [0,42; 26,77]	0,12 [-0,10; 0,33] [-0,17; 0,40]	0,1290
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	4/80 (5,0)	0,25 [0,01; 4,85] [0,01; 12,25]	0,26 [0,01; 4,78] [0,01; 11,88]	-0,05 [-0,10; -0,00] [-0,11; 0,01]	0,1929
CL-303 - ENDEAR	2/22 (9,1)	4/80 (5,0)	1,90 [0,32; 11,13] [0,19; 19,39]	1,82 [0,36; 9,28] [0,21; 15,50]	0,04 [-0,09; 0,17] [-0,13; 0,21]	0,4723
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	4/20 (20,0)	0,80 [0,12; 5,20] [0,07; 9,37]	0,83 [0,18; 3,88] [0,11; 6,30]	-0,03 [-0,31; 0,24] [-0,39; 0,33]	0,8179
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	4/20 (20,0)	0,05 [0,00; 1,08] [0,00; 2,75]	0,07 [0,00; 1,21] [0,00; 2,99]	-0,20 [-0,38; -0,02] [-0,43; 0,03]	0,0081

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	2/22 (9,1)	4/20 (20,0)	0,40 [0,06; 2,47] [0,04; 4,38]	0,45 [0,09; 2,22] [0,06; 3,65]	-0,11 [-0,32; 0,10] [-0,39; 0,17]	0,3188
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	4/67 (6,0)	8/100 (8,0)	0,73 [0,21; 2,53] [0,14; 3,74]	0,75 [0,23; 2,38] [0,16; 3,43]	-0,02 [-0,10; 0,06] [-0,12; 0,08]	0,6196
PT Respiratory Syncytial Virus-Infektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	2/33 (6,1)	0/80 (0,0)	12,78 [0,60; 273,66] [0,23; 716,74]	11,91 [0,59; 241,62] [0,23; 622,11]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,0270
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	2/33 (6,1)	0/20 (0,0)	3,25 [0,15; 71,29] [0,06; 188,05]	3,09 [0,16; 61,24] [0,06; 156,57]	0,06 [-0,02; 0,14] [-0,05; 0,17]	0,2663
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Retention von Bronchialsekret						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Rhinitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Rhinovirusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	2/12 (16,7)	7/80 (8,8)	2,09 [0,38; 11,47] [0,22; 19,60]	1,90 [0,45; 8,12] [0,28; 12,80]	0,08 [-0,14; 0,30] [-0,21; 0,37]	0,3919
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	7/80 (8,8)	0,33 [0,04; 2,76] [0,02; 5,40]	0,35 [0,04; 2,71] [0,02; 5,16]	-0,06 [-0,14; 0,03] [-0,17; 0,05]	0,2832
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	7/80 (8,8)	0,50 [0,06; 4,27] [0,03; 8,39]	0,52 [0,07; 4,00] [0,04; 7,60]	-0,04 [-0,15; 0,06] [-0,18; 0,10]	0,5180

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	2/12 (16,7)	4/20 (20,0)	0,80 [0,12; 5,20] [0,07; 9,37]	0,83 [0,18; 3,88] [0,11; 6,30]	-0,03 [-0,31; 0,24] [-0,39; 0,33]	0,8179
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	4/20 (20,0)	0,12 [0,01; 1,21] [0,01; 2,48]	0,15 [0,02; 1,26] [0,01; 2,46]	-0,17 [-0,35; 0,02] [-0,41; 0,07]	0,0424
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	4/20 (20,0)	0,19 [0,02; 1,87] [0,01; 3,84]	0,23 [0,03; 1,87] [0,01; 3,62]	-0,15 [-0,35; 0,04] [-0,41; 0,10]	0,1270
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	4/67 (6,0)	11/100 (11,0)	0,51 [0,16; 1,69] [0,11; 2,45]	0,54 [0,18; 1,63] [0,13; 2,31]	-0,05 [-0,13; 0,03] [-0,16; 0,06]	0,2666
PT Sauerstoffsättigung erniedrigt						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	1/80 (1,2)	7,18 [0,42; 123,25] [0,17; 301,10]	6,67 [0,45; 99,65] [0,19; 233,12]	0,07 [-0,09; 0,23] [-0,14; 0,28]	0,1186
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Schlechtes Gedeihen						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
PT Schock						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Selektive Essstörung						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	2/80 (2,5)	1,26 [0,06; 27,73] [0,02; 73,31]	1,25 [0,06; 24,52] [0,02; 62,53]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,5818

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	2/80 (2,5)	0,47 [0,02; 10,03] [0,01; 26,25]	0,48 [0,02; 9,66] [0,01; 24,88]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,3616
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	2/80 (2,5)	0,70 [0,03; 15,07] [0,01; 39,56]	0,70 [0,04; 14,16] [0,01; 36,35]	-0,02 [-0,06; 0,01] [-0,07; 0,02]	0,4561
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Sepsis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Sepsis durch Staphylokokken						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Sinustachykardie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusiner-sen	AVXS-101 vs. Nusiner-sen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Synovitis						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusiner-sen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Tachykardie						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Thrombose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Thrombozytopenie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Tod						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Transaminasen erhöht						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	0/80 (0,0)	11,23 [0,44; 285,60] [0,16; 789,46]	10,57 [0,45; 250,76] [0,16; 678,32]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,0565

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	0/20 (0,0)	2,86 [0,11; 74,31] [0,04; 206,81]	2,74 [0,12; 63,63] [0,04; 170,97]	0,05 [-0,04; 0,13] [-0,07; 0,16]	0,3404
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	2/67 (3,0)	0/100 (0,0)	7,67 [0,36; 162,36] [0,14; 423,65]	7,43 [0,36; 152,29] [0,14; 393,47]	0,03 [-0,01; 0,07] [-0,02; 0,08]	0,0831
PT Verlust des Bewusstseins						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	0/80 (0,0)	6,44 [0,12; 339,50] [0,04; 1180,11]	6,23 [0,13; 300,50] [0,04; 1015,72]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	0/80 (0,0)	7,43 [0,29; 187,18] [0,11; 515,88]	7,15 [0,30; 171,08] [0,11; 464,03]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,1195
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT vermehrte Bronchialsekretion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	1/80 (1,2)	2,47 [0,15; 40,68] [0,06; 98,13]	2,42 [0,16; 37,62] [0,07; 89,04]	0,02 [-0,05; 0,08] [-0,07; 0,10]	0,5159

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	0/20 (0,0)	1,89 [0,07; 48,71] [0,03; 135,15]	1,85 [0,08; 43,42] [0,03; 116,97]	0,03 [-0,03; 0,09] [-0,05; 0,11]	0,4363
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	1/100 (1,0)	1,50 [0,09; 24,40] [0,04; 58,63]	1,49 [0,09; 23,45] [0,04; 55,73]	0,00 [-0,03; 0,04] [-0,04; 0,05]	0,7749
PT Verzögertes Erwachen aus der Anaesthesie						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	0/20 (0,0)	1,64 [0,03; 87,99] [0,01; 307,55]	1,62 [0,03; 76,55] [0,01; 257,34]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	1/100 (1,0)	0,49 [0,02; 12,24] [0,01; 33,63]	0,50 [0,02; 11,97] [0,01; 32,59]	-0,01 [-0,03; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,4131
PT Virale Gastroenteritis						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	0/80 (0,0)	21,00 [0,81; 546,88] [0,29; 1523,09]	18,69 [0,80; 434,72] [0,30; 1168,43]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,0098

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	0/80 (0,0)	2,40 [0,05; 123,63] [0,01; 426,46]	2,38 [0,05; 117,63] [0,01; 400,53]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	0/80 (0,0)	3,58 [0,07; 185,39] [0,02; 640,91]	3,52 [0,07; 172,68] [0,02; 586,71]	0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	0/20 (0,0)	5,35 [0,20; 142,27] [0,07; 398,91]	4,85 [0,21; 110,30] [0,08; 294,45]	0,08 [-0,07; 0,24] [-0,12; 0,29]	0,1967
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	0/20 (0,0)	0,61 [0,01; 32,05] [0,00; 111,16]	0,62 [0,01; 29,97] [0,00; 101,49]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	0/20 (0,0)	0,91 [0,02; 48,05] [0,00; 167,04]	0,91 [0,02; 43,99] [0,01; 148,66]	-0,00 [-0,00; 0,00] [-0,00; 0,00]	n.b.
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	0/100 (0,0)	4,53 [0,18; 112,97] [0,07; 310,30]	4,46 [0,18; 107,77] [0,07; 293,27]	0,01 [-0,01; 0,04] [-0,02; 0,05]	0,2218
PT Virale Infektion der oberen Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	1/12 (8,3)	3/80 (3,8)	2,33 [0,22; 24,46] [0,11; 51,18]	2,22 [0,25; 19,66] [0,13; 39,01]	0,05 [-0,12; 0,21] [-0,17; 0,26]	0,4703
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	3/80 (3,8)	0,33 [0,02; 6,58] [0,01; 16,83]	0,34 [0,02; 6,41] [0,01; 16,13]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,2617
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	3/80 (3,8)	0,49 [0,02; 9,88] [0,01; 25,37]	0,50 [0,03; 9,39] [0,01; 23,56]	-0,04 [-0,08; 0,00] [-0,09; 0,02]	0,3589
CL-101 - CS3A	1/12 (8,3)	2/20 (10,0)	0,82 [0,07; 10,12] [0,03; 22,30]	0,83 [0,08; 8,24] [0,04; 16,93]	-0,02 [-0,22; 0,19] [-0,29; 0,25]	0,8775
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	2/20 (10,0)	0,11 [0,01; 2,42] [0,00; 6,40]	0,12 [0,01; 2,45] [0,00; 6,26]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,0666
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	5/100 (5,0)	0,29 [0,03; 2,52] [0,02; 4,99]	0,30 [0,04; 2,50] [0,02; 4,87]	-0,04 [-0,09; 0,02] [-0,10; 0,03]	0,2340

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
PT Virusinfektion						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	5/80 (6,2)	0,55 [0,03; 10,56] [0,01; 26,73]	0,57 [0,03; 9,65] [0,01; 23,52]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,3758
CL-302 - ENDEAR	1/33 (3,0)	5/80 (6,2)	0,47 [0,05; 4,17] [0,03; 8,30]	0,48 [0,06; 3,99] [0,03; 7,74]	-0,03 [-0,11; 0,05] [-0,14; 0,07]	0,4896
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	5/80 (6,2)	0,31 [0,02; 5,73] [0,01; 14,40]	0,32 [0,02; 5,58] [0,01; 13,69]	-0,06 [-0,12; -0,01] [-0,13; 0,01]	0,2315
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	2/20 (10,0)	0,30 [0,01; 6,70] [0,00; 17,87]	0,32 [0,02; 6,21] [0,01; 15,73]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,2655
CL-302 - CS3A	1/33 (3,0)	2/20 (10,0)	0,28 [0,02; 3,32] [0,01; 7,22]	0,30 [0,03; 3,13] [0,01; 6,52]	-0,07 [-0,21; 0,07] [-0,26; 0,12]	0,2918
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	2/20 (10,0)	0,16 [0,01; 3,64] [0,00; 9,64]	0,18 [0,01; 3,59] [0,00; 9,15]	-0,10 [-0,23; 0,03] [-0,27; 0,07]	0,1332
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	7/100 (7,0)	0,20 [0,02; 1,68] [0,01; 3,26]	0,21 [0,03; 1,69] [0,01; 3,25]	-0,06 [-0,11; 0,00] [-0,13; 0,02]	0,1034
PT Virusinfektion der Atemwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Virusinfektion der unteren Luftwege						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	0/22 (0,0)	1/80 (1,2)	1,18 [0,05; 29,91] [0,02; 82,66]	1,17 [0,05; 27,86] [0,02; 75,37]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6000
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990
CL-303 - CS3A	0/22 (0,0)	1/20 (5,0)	0,29 [0,01; 7,51] [0,00; 20,89]	0,30 [0,01; 7,07] [0,00; 19,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,2943
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	0/67 (0,0)	2/100 (2,0)	0,29 [0,01; 6,18] [0,01; 16,11]	0,30 [0,01; 6,09] [0,01; 15,74]	-0,02 [-0,05; 0,01] [-0,06; 0,02]	0,2456
PT Zyanose						
CL-101 - ENDEAR	0/12 (0,0)	1/80 (1,2)	2,12 [0,08; 54,99] [0,03; 152,95]	2,08 [0,09; 48,30] [0,03; 129,83]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,6985
CL-302 - ENDEAR	0/33 (0,0)	1/80 (1,2)	0,79 [0,03; 19,92] [0,01; 54,89]	0,79 [0,03; 19,01] [0,01; 51,56]	-0,01 [-0,04; 0,01] [-0,04; 0,02]	0,5207
CL-303 - ENDEAR	1/22 (4,5)	1/80 (1,2)	3,76 [0,23; 62,69] [0,09; 151,74]	3,64 [0,24; 55,83] [0,10; 131,71]	0,03 [-0,06; 0,12] [-0,09; 0,15]	0,3259
CL-101 - CS3A	0/12 (0,0)	1/20 (5,0)	0,52 [0,02; 13,80] [0,01; 38,66]	0,54 [0,02; 12,26] [0,01; 32,72]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,4386
CL-302 - CS3A	0/33 (0,0)	1/20 (5,0)	0,19 [0,01; 5,00] [0,00; 13,87]	0,21 [0,01; 4,82] [0,00; 13,00]	-0,05 [-0,15; 0,05] [-0,18; 0,08]	0,1990

Vergleich	AVXS-101	Nusinersen	AVXS-101 vs. Nusinersen			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] [99% KI]	RR [95% KI] [99% KI]	RD [95% KI] [99% KI]	p-Wert ¹
CL-303 - CS3A	1/22 (4,5)	1/20 (5,0)	0,90 [0,05; 15,49] [0,02; 37,82]	0,91 [0,06; 13,59] [0,03; 31,80]	-0,00 [-0,13; 0,12] [-0,17; 0,17]	0,9456
Pool AVXS-101-Studien - Pool Nusinersen-Studien	1/67 (1,5)	2/100 (2,0)	0,74 [0,07; 8,35] [0,03; 17,88]	0,75 [0,07; 8,07] [0,03; 17,04]	-0,01 [-0,05; 0,03] [-0,06; 0,05]	0,8093
Quelle: ENDEAR: Nusinersen-Dossiers 2017 und 2020, clinicaltrials.gov. CS3A: clinicaltrials.gov. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 1) p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Bayley Scale***Ergebnisse der Studie CL-302 zum Studienende (November 2020)***

Tabelle 4-280: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Bayley-Scale, Grobmotorik				
Baseline	33	1,3 (2,82)	0,0	0;14
2 Monate	1	6,0 (n. b.)	6,0	6;6
3 Monate	8	1,8 (4,95)	0,0	0;14
4 Monate	14	1,7 (3,58)	0,0	0;13
5 Monate	21	1,6 (3,26)	0,0	0;14
6 Monate	30	3,3 (5,21)	1,0	0;17
7 Monate	28	4,0 (6,34)	1,0	0;23
8 Monate	31	5,5 (6,62)	2,0	0;21
9 Monate	28	8,1 (8,40)	3,0	0;28
10 Monate	30	7,9 (8,30)	3,5	0;29
11 Monate	25	8,6 (8,38)	7,0	0;30
12 Monate	25	8,8 (9,03)	4,0	0;35
13 Monate	25	8,4 (7,44)	7,0	0;21
14 Monate	26	11,3 (8,86)	13,5	0;39
15 Monate	22	10,1 (8,33)	13,5	0;26
16 Monate	20	10,9 (7,41)	14,0	0;20
17 Monate	19	12,1 (7,50)	15,0	0;26
18 Monate	27	15,4 (10,66)	16,0	0;46
≥ 19 Monate	5	13,4 (7,64)	16,0	1;21
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-281: Bayley Scale Werte nach Alter, Grobmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Bayley-Scale, Grobmotorik				
2 Monate	1	2,0 (n. b.)	2,0	2;2
3 Monate	8	1,0 (3,70)	0,0	-2;10
4 Monate	14	1,1 (2,63)	0,0	-2;9

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
5 Monate	21	0,5 (1,63)	0,0	-2;6
6 Monate	30	1,9 (4,54)	0,0	-8;14
7 Monate	28	2,6 (5,58)	0,0	-7;19
8 Monate	31	4,5 (6,49)	1,0	-8;17
9 Monate	28	6,7 (7,67)	1,5	-8;22
10 Monate	30	6,5 (7,57)	3,0	-8;18
11 Monate	25	7,2 (7,62)	6,0	-8;18
12 Monate	25	7,3 (7,97)	3,0	-8;21
13 Monate	25	7,6 (7,76)	6,0	-8;18
14 Monate	26	9,9 (7,85)	13,0	-8;25
15 Monate	22	9,4 (8,63)	12,5	-8;24
16 Monate	20	10,5 (7,24)	14,0	0;20
17 Monate	19	11,6 (7,24))	14,0	0;24
18 Monate	27	14,0 (9,64)	15,0	-8;32
≥ 19 Monate	5	12,4 (7,33)	14,0	1;21
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-282: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Bayley-Scale, Feinmotorik				
Baseline	33	7,2 (2,65)	7,0	0;12
2 Monate	1	9,0 (n. b.)	9,0	9;9
3 Monate	8	8,0 (2,45)	8,0	4;12
4 Monate	14	8,9 (2,30)	9,0	4;13
5 Monate	21	9,6 (2,31)	9,0	7;15
6 Monate	30	12,5 (3,79)	12,5	6;20
7 Monate	28	12,8 (5,41)	10,5	3;21
8 Monate	31	14,8 (5,91)	17,0	4;24
9 Monate	28	17,2 (6,22)	18,5	4;27
10 Monate	29	20,0 (6,16)	22,0	6;27
11 Monate	26	21,3 (6,91)	24,0	4;30
12 Monate	25	22,9 (5,35)	25,0	8;28
13 Monate	26	22,0 (6,03)	23,5	9;30
14 Monate	28	24,1 (7,96)	26,0	0;33

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
15 Monate	23	26,1 (6,26)	27,0	9;38
16 Monate	20	27,1 (4,81)	27,0	13;34
17 Monate	19	29,1 (4,36)	29,0	20;38
18 Monate	28	29,6 (6,72)	30,0	9;39
≥ 19 Monate	5	30,8 (8,20)	32,0	17;37
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-283: Bayley Scale Werte nach Alter, Feinmotorik, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Bayley-Scale, Feinmotorik				
2 Monate	1	5,0 (n. b.)	5,0	5;5
3 Monate	8	2,8 (2,05)	4,0	0;5
4 Monate	14	3,4 (3,23)	3,5	-3;9
5 Monate	21	3,3 (3,08)	3,0	-1;8
6 Monate	30	5,2 (4,17)	5,0	-2;13
7 Monate	28	6,0 (5,97)	6,0	-5;17
8 Monate	31	7,6 (6,42)	8,0	-2;20
9 Monate	28	10,3 (6,42)	9,5	-4;23
10 Monate	29	13,0 (6,47)	14,0	-2;23
11 Monate	26	14,3 (6,99)	16,5	-5;26
12 Monate	25	15,5 (5,34)	17,0	0;21
13 Monate	26	14,6 (5,83)	16,0	1;23
14 Monate	28	16,6 (7,55)	18,0	-4;26
15 Monate	23	18,9 (6,20)	20,0	1;29
16 Monate	20	19,9 (4,50)	20,0	11;28
17 Monate	19	21,6 (4,27)	21,0	13;29
18 Monate	28	22,0 (6,71)	23,0	1;33
≥ 19 Monate	5	25,0 (6,16)	25,0	15;31
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-284: Bayley Scale Werte über die Zeit, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	33	1,3 (2,82)	0,0	0;14
Monat 1	32	1,7 (3,63)	0,0	0;14
Monat 2	31	3,6 (5,77)	1,0	0;17
Monat 3	32	3,9 (5,62)	1,0	0;17
Monat 4	30	3,7 (5,74)	1,0	0;17
Monat 5	31	6,5 (7,47)	3,0	0;28
Monat 6	30	7,7 (8,14)	3,5	0;29
Monat 7	29	7,9 (8,25)	4,0	0;30
Monat 8	31	9,9 (9,02)	12,0	0;35
Monat 9	28	9,9 (8,01)	13,0	0;26
Monat 10	26	10,9 (9,41)	14,0	0;39
Monat 11	23	10,1 (7,79)	13,0	1;26
Monat 12	17	9,1 (7,07)	13,0	0;17
Monat 13	20	11,1 (8,38)	15,0	0;29
Monat 14	14	15,2 (11,06)	15,5	0;46
Monat 15	11	12,9 (8,41)	15,0	0;26
Monat 16	4	14,3 (7,32)	16,5	4;20
Monat 17	3	20,7 (9,61)	19,0	12;31
Monat 18	2	8,5 (10,61)	8,5	1;16
Monat 19 und älter	2	19,0 (2,83)	19,0	17;21
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-285: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Grobmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 1	32	0,4 (3,19)	0,0	-8;14
Monat 2	31	2,2 (4,81)	0,0	-7;16
Monat 3	32	2,6 (5,00)	0,5	-8;16
Monat 4	30	2,8 (5,52)	1,0	-8;17
Monat 5	31	5,2 (6,60)	2,0	-8;18
Monat 6	30	6,3 (7,21)	3,5	-8;19
Monat 7	29	6,6 (7,44)	3,0	-8;18
Monat 8	31	8,6 (8,07)	11,0	-8;22

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 9	28	9,0 (8,03)	12,0	-8;24
Monat 10	26	9,5 (8,54)	13,0	-8;25
Monat 11	23	9,7 (7,72)	13,0	-1;24
Monat 12	17	8,9 (7,01)	11,0	0;17
Monat 13	20	10,3 (8,65)	14,5	-8;26
Monat 14	14	13,8 (8,34)	14,5	0;32
Monat 15	11	12,9 (8,41)	15,0	0;26
Monat 16	4	13,8 (8,26)	16,5	2;20
Monat 17	3	19,0 (8,00)	19,0	11;27
Monat 18	2	7,5 (9,19)	7,5	1;14
Monat 19 und älter	2	18,0 (4,24)	18,0	15;21
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-286: Bayley Scale Werte über die Zeit, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Baseline	33	7,2 (2,65)	7,0	0;12
Monat 1	32	9,3 (3,06)	9,0	4;17
Monat 2	31	11,0 (4,11)	10,0	3;21
Monat 3	32	12,6 (4,42)	12,0	7;24
Monat 4	30	13,5 (5,23)	14,0	4;23
Monat 5	31	15,5 (6,39)	17,0	6;24
Monat 6	30	19,4 (5,86)	21,0	7;27
Monat 7	30	21,0 (6,39)	23,0	7;30
Monat 8	31	21,5 (6,91)	24,0	4;33
Monat 9	28	23,8 (6,16)	24,5	9;38
Monat 10	26	23,9 (6,22)	25,5	9;32
Monat 11	22	25,3 (7,11)	26,0	3;38
Monat 12	19	25,5 (7,51)	27,0	0;39
Monat 13	21	28,0 (6,80)	29,0	9;38
Monat 14	16	28,1 (5,37)	30,0	13;33
Monat 15	11	28,2 (5,58)	27,0	17;36
Monat 16	4	31,3 (4,92)	31,0	27;36
Monat 17	3	32,3 (4,51)	32,0	28;37

Monat 18	2	24,0 (9,90)	24,0	17;31
Monat 19 und älter	2	37,0 (0,00)	37,0	37;37
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Tabelle 4-287: Bayley Scale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, Feinmotorik – CL-302 (Datenschnitt 16. November 2020)

Studie CL-302, N = 33	n ^a	Mittelwert (SD)	Median	Min; Max
Monat 1	32	2,1 (2,74)	2,0	-3;8
Monat 2	31	3,8 (3,64)	4,0	-5;13
Monat 3	32	5,5 (4,20)	6,0	-2;13
Monat 4	30	6,5 (4,87)	7,0	-4;13
Monat 5	31	8,5 (5,93)	11,0	-2;18
Monat 6	30	12,3 (5,11)	14,0	-1;20
Monat 7	30	13,8 (6,26)	15,5	0;21
Monat 8	31	14,4 (6,65)	17,0	-5;23
Monat 9	28	16,5 (5,68)	18,0	1;26
Monat 10	26	17,0 (6,03)	19,0	1;26
Monat 11	22	18,4 (6,67)	19,5	-4;26
Monat 12	19	18,4 (6,33)	19,0	-2;27
Monat 13	21	20,3 (6,20)	21,0	1;29
Monat 14	16	21,9 (4,95)	23,0	11;29
Monat 15	11	21,1 (5,86)	20,0	10;29
Monat 16	4	25,0 (4,76)	25,0	20;30
Monat 17	3	27,7 (4,62)	25,0	25;33
Monat 18	2	23,0 (11,31)	23,0	15;31
Monat 19 und älter	2	27,0 (2,83)	27,0	25;29
^a Anzahl Patienten mit vorhandenen Datensätzen.				

Ergebnisse der Studie CL-304 Kohorte 1 zum Datenschnitt Juni 2020

In der Subskala Grobmotorik verbesserten sich die Patienten der Kohorte 1 im Mittel (SD) um 0,9 (1,94) Punkte zu Monat 1 nach Dosierung (n = 14), um 14,3 (5,22) Punkte bis zur Visite im Alter von 6 Monaten (n = 14), um 23,0 (5,55) Punkte bis zur Visite im Alter von 9 Monaten (n = 13), um 26,9 (8,07) Punkte bis zur Visite im Alter von 12 Monaten (n = 7) und um 32,0 (7,35) Punkte bis zur Visite im Alter von 15 Monaten (n = 7).

In der Subskala Feinmotorik verbesserten sich die Patienten der Kohorte 1 im Mittel (SD) um 1,5 (2,18) Punkte zu Monat 1 nach Dosierung (n = 13), um 15,7 (2,87) Punkte bis zur Visite im Alter von 6 Monaten (n = 14), um 21,3 (2,84) Punkte bis zur Visite im Alter von 9 Monaten

(n = 13), um 24,4 (3,99) Punkte bis zur Visite im Alter von 12 Monaten (n = 7) und um 29,1 (1,77) Punkte bis zur Visite im Alter von 15 Monaten (n = 7).

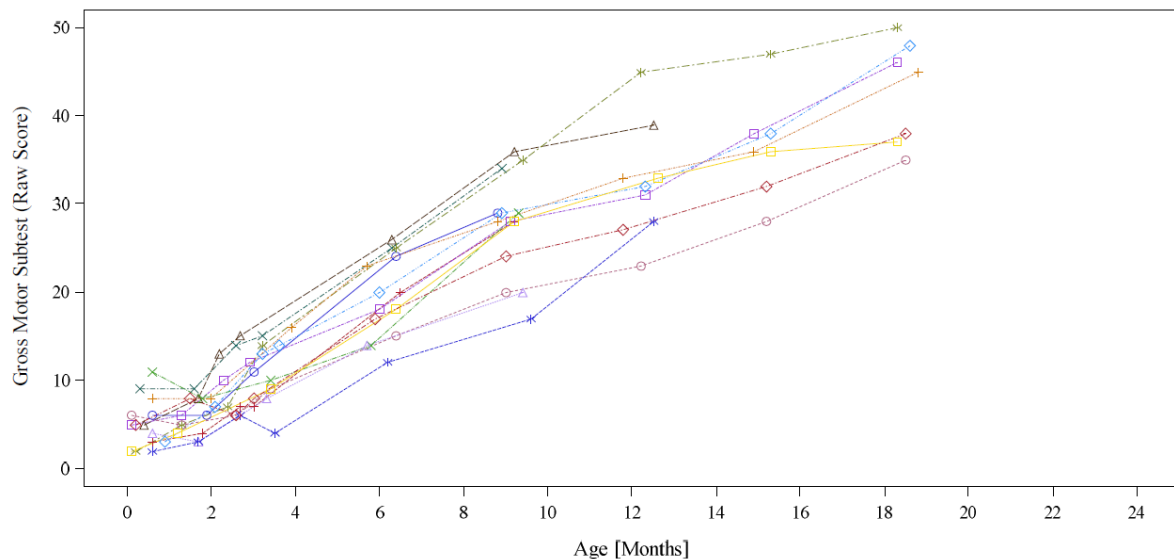


Abbildung 4-42: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020)

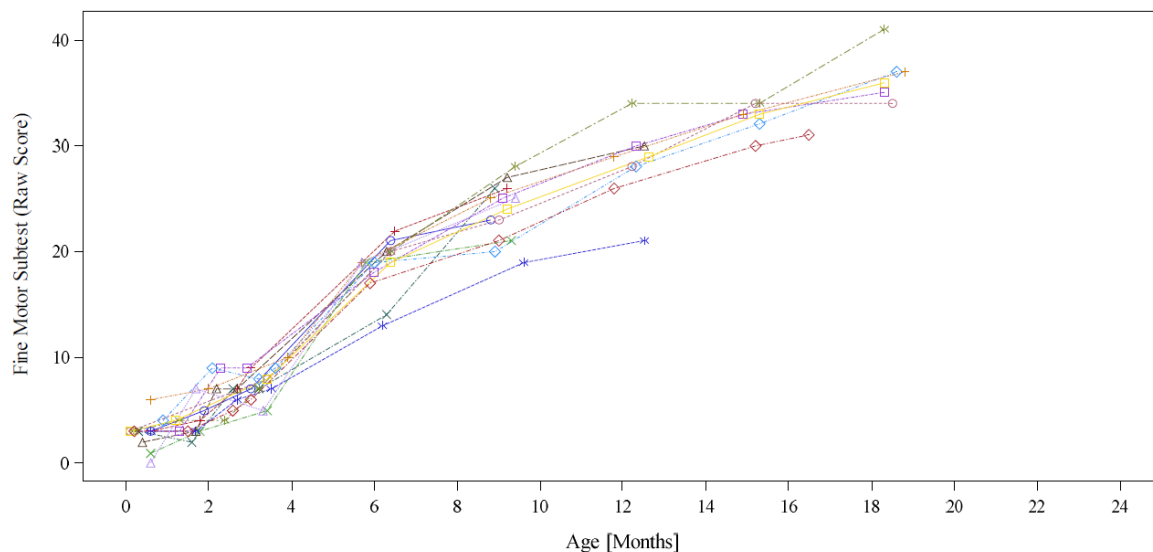


Abbildung 4-43: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Feinmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 1, Datenschnitt 11. Juni 2020)

Ergebnisse der Studie CL-304 Kohorte 2 zum Datenschnitt Juni 2020

Von den 15 Patienten der Kohorte 2 lagen für 13 Patienten (86,7 %) Daten für die Bayley Scale bis zur Visite im Alter von 6 Monaten vor.

In der Subskala Grobmotorik verbesserten sich die Patienten der Kohorte 2 im Mittel (SD) um 2,6 (2,26) Punkte bis zum Monat 1 nach Dosierung (n = 13), um 16,1 (3,96) Punkte bis zur

Visite im Alter von 6 Monaten (n = 12), um 26,4 (4,15) Punkte bis zur Visite im Alter von 9 Monaten (n = 11), um 34,5 (4,72) Punkte bis zur Visite im Alter von 12 Monaten (n = 8) und um 39,0 (2,76) Punkte bis zur Visite im Alter von 15 Monaten (n = 6).

In der Subskala Feinmotorik verbesserten sich die Patienten der Kohorte 2 im Mittel (SD) um 1,6 (1,94) Punkte bis zum Monat 1 nach Dosierung (n = 13), um 15,8 (3,93) Punkte bis zur Visite im Alter von 6 Monaten (n = 12), um 20,7 (2,61) Punkte bis zur Visite im Alter von 9 Monaten (n = 11), um 25,6 (2,92) Punkte bis zur Visite im Alter von 12 Monaten (n = 8) und um 30,5 (1,52) Punkte bis zur Visite im Alter von 15 Monaten (n = 6).

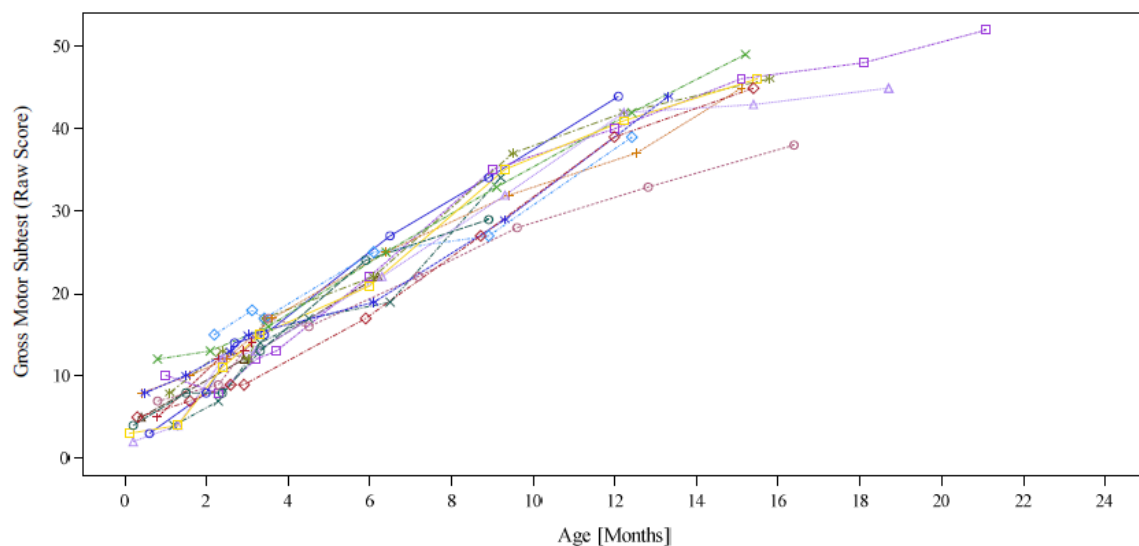


Abbildung 4-44: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Grobmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 11. Juni 2020)

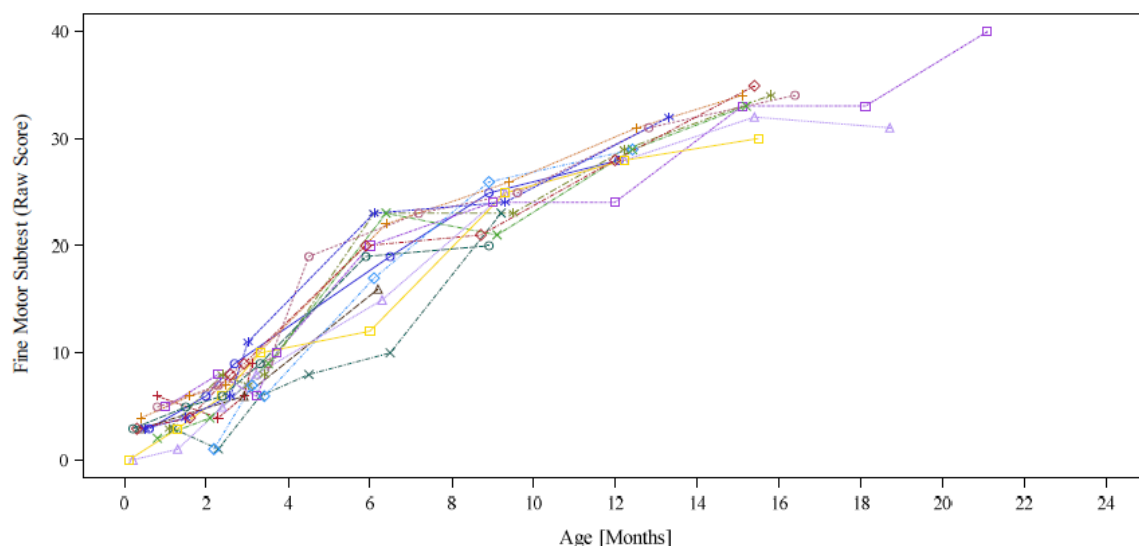


Abbildung 4-45: Veränderung des Bayley-Scales-Wertes (Subskala zur Feinmotorik, beobachtete Werte) über die Zeit, nach Alter (CL-304 Kohorte 2, Datenschnitt 11. Juni 2020)

Gedeihfähigkeit***Ergebnisse der Studie CL-302 zum Studienende (November 2020)***

Tabelle 4-288: Ergebnisse zur Gedeihfähigkeit in CL-302, Einzelkomponenten (Alter 18 Monate) – weitere Untersuchungen

CL-302 N = 33	Patienten mit Ereignis (%)
Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu tolerieren (Schlucktest)	14 (42,4)
Keine nicht-orale Unterstützung bei der Ernährung	24 (72,7)
Gewichtserhalt innerhalb einer altersgerechten Spanne	22 (66,7)

Ergebnisse der Studie CL-304 Kohorte 1 und 2 zum Datenschnitt Juni 2020

Zum Datenschnitt im Juni 2020 benötigte kein Patient der Studie CL-304 (Kohorte 1 und 2) eine nicht-orale Unterstützung bei der Ernährung.