



IQWiG-Berichte – Nr. 977

**Konzept für eine
anwendungsbegleitende
Datenerhebung –
Onasemnogen-Abeparvovec**

Rapid Report

Auftrag: A20-61
Version: 1.0
Stand: 01.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-61

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Ralf Bender
- Raphaela Gorris
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Jörg Lauterberg
- Ulrike Mikulić
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Onasemnogen Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Concept

Keywords: Onasemnogene Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Onasemnogen- Abeparvovec	5
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	6
5.3 Verfügbare Datenquellen	8
5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden.....	8
5.3.2 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	19
5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	20
5.3.2.2 Charakterisierung der Register	21
5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	22
5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	22
5.3.2.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	23
5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V	28
5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	28
5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	28
5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	32
5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	34
5.4.3 Auswertung der Daten	38
6 Diskussion	42
7 Fazit	44
8 Literatur	46
Anhang A – Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken	52

Anhang B – Rückmeldungen der Registerbetreiber	53
B.1 – Rückmeldung zum RESTORE-Register	53
B.2 – Rückmeldung zum SMARtCARE-Register	54
B.3 – Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry.....	64
Anhang C – Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register	75
Anhang D – Studien mit Nusinersen	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xii
Tabelle 2: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xiii
Tabelle 3: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 4: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	7
Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen	11
Tabelle 6: Zuordnung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec (interventionelle 1-armige Studien).....	18
Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	20
Tabelle 8: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen	31
Tabelle 9: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	44
Tabelle 10: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	44
Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation (einschließlich von Patientinnen und Patienten, die bei der Behandlung älter als 6 Monate sind)

Die zugelassene Patientenpopulation ist durch genetische und klinische Eigenschaften (Symptomatik) charakterisiert. Die Beschreibung von Patientengruppen befindet sich aufgrund der sich ändernden Diagnostik aktuell im Wandel. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der G-BA wie auch die Zulassung sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- Präsymptomatische Patientinnen und 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 Patientinnen und 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

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen (Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA [European Medicines Agency] und FDA [Food and Drug Administration])

- Recherche nach Indikationsregistern (Suche in Übersichten von Registern: European Network of Centres For Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [EnCEPP], TREAT-NMD neuromuscular network [Liste der SMA-Register] und Orphanet; fokussierte bibliografische Recherche in MEDLINE nach Publikationen zu Indikationsregistern); Abfrage von Informationen zu den identifizierten Registern von den Registerbetreibern per Fragebogen
- Einschätzung der Eignung der laufenden und geplanten Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)

Ergebnisse

Laufende und geplante Datenerhebungen

In den Unterlagen der EMA und der FDA werden als laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec 3 interventionelle 1-armige Studien (davon 1 inzwischen abgeschlossen), 3 Extensionsstudien zur Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den interventionellen Studien sowie 1 Beobachtungsstudie in einem Patientenregister benannt.

Insgesamt decken die durchgeführten, laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population ab. Die Studien umfassen überwiegend symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I und 2 *SMN2*-Kopien. Daten zu SMA Typ II oder III fehlen vollständig, ebenso Daten zu SMA Typ I mit 1 oder 3 *SMN2*-Kopien. Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten werden in der laufenden Studie CL-304 untersucht, allerdings in geringer Fallzahl und ohne Einschluss von Patientinnen und Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie.

Darüber hinaus wird in keiner der interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und laufenden 1-armigen interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden

Evidenzlücken zu beheben. Die Beobachtungsstudie in einem Patientenregister wird bei der Diskussion der Register berücksichtigt.

Indikationsregister

Die Recherche nach Indikationsregistern hat 3 Register identifiziert (RESTORE, SMARtCARE und TREAT-NMD Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks).

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben den öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Kontaktpersonen mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Die Betreiber des RESTORE Registers beantworteten die Informationsanfrage nicht, die Betreiber des SMARtCARE Registers und des TREAT-NMD Global Registry stellten Informationen für die Bewertung zur Verfügung.

Für das RESTORE-Register bleiben aufgrund der begrenzten öffentlich verfügbaren Informationen sowie der fehlenden Rückmeldung der Registerbetreiber einige Punkte unklar. Davon unabhängig ergeben sich bereits aufgrund der Zielrichtung des RESTORE-Registers, der Zentrenrekrutierung und der Art der Datenerhebung beträchtliche Limitationen, sodass davon auszugehen ist, dass das RESTORE-Register in seiner derzeitigen Form keine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V darstellt.

Das TREAT-NMD Global Registry kommt als Meta-Register mit heterogenem Datenbestand und heterogener Datenqualität ohne geeignetes deutsches Teilregister derzeit insgesamt nicht als Primärdatenquelle in Frage.

Das SMARtCARE-Register erscheint auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V geeignet zu sein. Die Datenerhebung erfolgt zum Großteil in deutschen Zentren, die Datenerhebung ist umfassend und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Auch für das SMARtCARE-Register bestehen jedoch Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet bzw. behoben werden sollten (fehlende Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, begrenzter Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische Medikation, fehlende Source Data Verification, ggf. notwendige Erweiterung um die Erhebung von Confoundern).

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele

Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Um zu beurteilen, ob die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, insbesondere der Vergleich mit Nusinersen, durch einen Vergleich mit einzelnen Armen aus Nusinersenstudien beantwortet werden könnte, wurden Studien mit Nusinersen über eine Recherche in ClinicalTrials.gov identifiziert. Die Bewertung der verfügbaren Nusinersenstudien ergibt, dass für einen nicht randomisierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ausschließlich die Studien des Nusinersen-Entwicklungsprogramms zur Verfügung stehen. Die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme decken dabei lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen, darüber hinaus ist die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering. Wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zu Nusinersen. Dieses Studiendesign wäre auch aus methodischen Erwägungen wenig geeignet. So ist der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden, z. B. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten. Darüber hinaus muss in dem relevanten Indikationsgebiet von Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ausgegangen werden, z. B. durch einen früheren Behandlungsbeginn nach einem Neugeborenen-Screening. Insgesamt ist es notwendig, auch für Nusinersen prospektiv Daten für einen Vergleich mit Onasemnogen-Abeparvovec zu erheben.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V ein nicht randomisierter Vergleich mit paralleler Kontrolle innerhalb einer Studie empfohlen.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der zu beobachtenden Fallzahl (Empfehlung: ca. 500 Patientinnen und Patienten) und der empfohlenen Beobachtungsdauer (Empfehlung: 36 Monate für die Beurteilung der motorischen Entwicklung, 60 Monate für die Nachhaltigkeit der Therapieeffekte).

Auswertung der Daten

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung sind im Rapid Report A19-43 beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem unter anderem die statistische Methodik, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle relevanten Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec.

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Da unterschiedliche Methoden z. B. zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des konkreten Verfahrens beschrieben werden.

Bis zur Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec stand von den in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu betrachtenden Wirkstoffen nur Nusinersen zur Verfügung. Es ist offen, ob Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec eher mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden wären. Es ist daher sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung von Daten zu Nusinersen, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec erhoben wurden, zu planen.

Bei der SMA handelt es sich um ein sehr dynamisches Therapiegebiet (Diskussion über ein Neugeborenen-Screening auf SMA, neue Therapieoptionen). Potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren. Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen

durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Register-Ergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Tabelle 2: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN 1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und der notwendigen Fallzahl
 - Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung: bis Monat 36
 - Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung: bis Monat 60
 - Fallzahl: orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunkts Mortalität/dauerhafte Beatmung (etwa 500 Patientinnen und Patienten)
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und der notwendigen Fallzahl

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung; ggf. Anpassung der Planung
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder (gemäß Abschnitt 5.4.3)

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln § 35a SGB V) ergänzt [1]. Anwendungsbegleitende Datenerhebungen können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Beauftragung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 16.07.2020 hat der G-BA erstmals ein Verfahren zur möglichen Beauftragung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung eingeleitet, und zwar für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde dabei mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V beauftragt. Onasemnogen-Abeparvovec wurde am 01.07.2020 als Orphan Drug zugelassen und wird derzeit im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen sowie

- einer klinisch diagnostizierten Typ-I-SMA oder
- Vorliegen von bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Onasemnogen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation erlauben (inklusive Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA, die zum Zeitpunkt der Anwendung von Onasemnogen älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind)

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens: Nusinersen
- Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziiertes SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.07.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec beauftragt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde am 13.08.2020 übermittelt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen und vorhandenen Indikationsregistern

- laufende und geplante Datenerhebungen
 - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec
 - Orientierende Suche nach Studien zu Nusinersen in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU CTR)
- Indikationsregister
 - Suche in Übersichten von Registern: European Network of Centres For Pharmacoepidimiology and Pharmacovigilance (EnCEPP), TREAT-NMD neuromuscular network (Liste der SMA-Register), Orphanet
 - Fokussierte bibliografische Recherche in MEDLINE nach Publikationen zu Indikationsregistern
 - Abfrage von Informationen zu den identifizierten Registern von den Registerbetreibern per Fragebogen
 - Einschlusskriterien: Register dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit SMA; Register enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden und geplanten Datenerhebungen für die Beantwortung Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

- Abgleich der Charakteristika der laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen

- Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3])

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Über die im Zulassungsverfahren von Onasemnogen Abeparvovec vorliegenden Informationen hinaus ergibt sich folgender Informationsbedarf zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Daten zum Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abhängig von Patientencharakteristika Nusinersen bzw. eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) für patientenrelevante Endpunkte zur Beschreibung der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zugelassene Patientenpopulation
- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec
- Daten zur Beurteilung des (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate sind

Der Informationsbedarf ist dadurch begründet, dass in der Versorgung Daten im Vergleich zu den Therapiealternativen Nusinersen und BSC benötigt werden. Für die Beurteilung des Nutzens und Schadens der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sind darüber hinaus insbesondere auch Langzeitdaten erforderlich, weil die bislang verfügbare Beobachtungsdauer kurz ist und z. B. eine Beurteilung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs erst möglich ist, wenn die Patientinnen und Patienten weitere motorische Meilensteine erreicht haben oder wenn beurteilt werden kann, auf welchem Niveau die motorische Entwicklung aufrechterhalten werden kann. Da die zugelassene Patientenpopulation keine Alterseinschränkung enthält, in die vorliegenden Studien bisher aber ganz überwiegend Patientinnen und Patienten, die jünger als 6 Monate waren, eingeschlossen wurden, besteht ein auch Informationsbedarf zum Nutzen und Schaden der Therapie bei älteren Patientinnen und Patienten. Für das vorliegende Konzept werden dabei erwachsene Patientinnen und Patienten nicht betrachtet, da davon ausgegangen wird, dass Erwachsene nur in Einzelfällen mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden [4].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation (einschließlich von Patientinnen und Patienten, die bei der Behandlung älter als 6 Monate sind)

Die zugelassene Patientenpopulation ist durch genetische und klinische Eigenschaften (Symptomatik) charakterisiert. Die Beschreibung von Patientengruppen befindet sich aufgrund der sich ändernden Diagnostik aktuell im Wandel. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der G-BA wie auch die Zulassung sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- Präsymptomatische Patientinnen und 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 Patientinnen und 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

Aus dieser Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich 2 PICO's, die in den folgenden Tabellen beschrieben werden.

Tabelle 3: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Tabelle 4: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Die notwendige Studiendauer ist von der Zahl der beobachteten Ereignisse abhängig, die benötigt werden, um Effekte der Interventionen mit der notwendigen Sicherheit für die

Quantifizierung des Zusatznutzens zu beschreiben. Darüber hinaus ist in der vorliegenden Indikation relevant, bis zu welchem Alter die Patientinnen und Patienten beobachtet werden sollten, damit Nutzen und Schaden ausreichend beschrieben werden können (siehe Abschnitt 5.4.2).

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung deutlich verkürzen.

Im Folgenden werden daher zunächst die laufenden und geplanten Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beurteilt (Abschnitt 5.3.2).

5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Suche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 24.07.2020). Für die EMA wurden der *European Public Assessment Report* (EPAR [5]) und die Zusammenfassung des *Risk Management Plan* (RMP [6]) von Onasemnogen-Abeparvovec berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus der *Summary Basis vor Regulatory Action* [7] und dem *Pharmacovigilance Plan Review Memorandum* [8] von Onasemnogen-Abeparvovec extrahiert.

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen:

- als Voraussetzung für die Zulassung bezeichnet
 - Beendigung der bereits für die Zulassung bewerteten Studien AVXS-101-CL-302, AVXS-101-CL-303 und AVXS-101-CL-304, von der EMA als *post-authorisation efficacy studies* (PAES) bezeichnet
 - Durchführung einer prospektiven nicht interventionellen Beobachtungsstudie in einem Patientenregister (AVXS-101-RG-001), von der EMA als *non-interventional post-authorisation efficacy study* (PAES) bezeichnet
- als weitere Studien im Entwicklungsprogramm nach Zulassung bezeichnet
 - Studie AVXS-101-LT-001 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in Studie AVXS-101-CL-101 eingeschlossen waren
 - Studie AVXS-101-LT-002 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden

Von den genannten Studien wurde die Studie CL-303 inzwischen beendet [9].

Die Unterlagen der FDA beschreiben die nachfolgend aufgeführten Datenerhebungen. Die FDA weist dabei darauf hin, dass es sich bei diesen Datenerhebungen um Studien handelt, die der pU freiwillig durchführt, und nicht um Vorgaben der FDA:

- 3 Studien zur Langzeitbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in interventionellen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden (*non-interventional, observational studies collecting long-term follow-up safety data*)
 - Studie AVXS-101-LT-001 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die in Studie AVXS-101-CL-101 eingeschlossen waren
 - Studie AVXS-101-LT-002 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, II oder III, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden (abweichend von der Studienbeschreibung der EMA sind hier auch die SMA Typen II oder III enthalten)
 - Studie AVXS-101-LT-003 zur Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA mit 3 oder 4 Kopien des *SMN2*-Gens, die in Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden
- eine prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie in einem Patientenregister (AVXS-101-RG-001)

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA demnach 3 interventionelle 1-armige Studien (davon 1 inzwischen abgeschlossen), 3 Extensionsstudien zur Weiterbeobachtung der Patientinnen und Patienten aus den interventionellen Studien sowie 1 Beobachtungsstudie in einem Patientenregister benannt.

Charakterisierung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec

Die folgende Tabelle 5 beschreibt die wichtigsten Studiencharakteristika der von der EMA und der FDA benannten Datenerhebungen. Informationen, die aus den Dokumenten der EMA [5,6] bzw. FDA [7,8] nicht hervorgingen, wurden durch Informationen aus dem Studienregistereintrag zur jeweiligen Studie im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) ergänzt [9-14].

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Interventionelle 1-armige Studien (laufend)						
AVXS-101-CL-302 (STRIVE-EU)	Phase III, offen, 1-armig	Kinder < 6 Monate (< 180 Tage) ^b mit SMA Typ I mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i> -Gen sowie zusätzlich 1 oder 2 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens ^c	Onasemnogen-Abeparvovec (Datenschnitt 31.12.2019: N = 33) davon: 1 <i>SMN2</i> -Kopie: n = 0 2 <i>SMN2</i> -Kopien: n = 33	Screening: 28 Tage Behandlung: einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec i. v. Beobachtung: bis zu einem Alter von 18 Monaten	EU, bislang 9 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich Q2 2018–laufend	primär: ▪ Anteil der Kinder, die mit 18 Monaten ohne Unterstützung für 10 Sekunden sitzen können ^d sekundär: ▪ Überleben ^e im Alter von 14 Monaten explorativ: ▪ Erreichen von Meilensteinen der motorischen Entwicklung ▪ CHOP-INTENT ▪ Bayley Scales of Infant and Toddler Development ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
AVXS-101-CL-304 (SPRINT)	Phase III, offen, 1-armig	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer biallelischen <i>SMN1</i> -Deletion sowie zusätzlich 2, 3 oder 4 Kopien ^f des <i>SMN2</i> -Gens ^g	Onasemnogen-Abeparvec (Datenschnitt 31.12.2019: N = 29) davon: Kohorte 1 (2 <i>SMN2</i> -Kopien) (n = 14) Kohorte 2 (3 <i>SMN2</i> -Kopien) (n = 15)	Screening: 28 Tage Behandlung: einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvec i. v. Beobachtung: ▪ Kohorte 1: bis zu einem Alter von 18 Monaten ▪ Kohorte 2: bis zu einem Alter von 24 Monaten	multizentrisch, 29 Studienzentren global, darunter 14 Zentren in den USA, 1 Zentrum in Deutschland laufend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überleben^h ▪ Meilensteine in der motorischen Entwicklung ▪ Bayley Scales of Infant and Toddler Development ▪ CHOP-INTENT ▪ Kohorten-spezifisch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1 (2 <i>SMN2</i>-Kopien): Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu jeglicher Visite bis zum Alter von 18 Monaten für mindestens 30 Sekunden unabhängig sitzen können ▫ Kohorte 2 (3 <i>SMN2</i>-Kopien): Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu jeglicher Visite bis zu einem Alter von 24 Monaten ohne Unterstützung für mindestens 3 Sekunden stehen können ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Interventionelle 1-armige Studien (abgeschlossen)						
AVXS-101-CL-303 (STRIVE-US)	Phase III, offen, 1-armig	Kinder < 6 Monate (< 180 Tage) ^b mit symptomatischer oder präsymptomatischer SMA Typ I ohne funktionales <i>SMN1</i> -Gen ⁱ und zusätzlich mit 1 oder 2 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens ^c	Onasemnogen-Abeparvovec (N = 22) davon: 1 <i>SMN2</i> -Kopie: n = 0 2 <i>SMN2</i> -Kopien: n = 22	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 31 Tage (einmalige Infusion mit Onasemnogen-Abeparvovec i. v.; Begleitbehandlung mit Prednisolon: am Tag vor der Infusion bis 30 Tage nach der Infusion) Beobachtung: bis zum Erreichen eines Alters von 18 Monaten	16 Zentren in den USA 2017–12/2019	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder, die zur Studiervisite im Alter von 18 Monaten für mindestens 30 Sekunden funktional freisitzen können^l ▪ Überleben^e im Alter von 14 Monaten sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder mit anhaltender Gedeihfähigkeit^k im Alter von 18 Monaten ▪ Anteil der Kinder ohne Atemunterstützung im Alter von 18 Monaten explorativ: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Kinder, die Meilensteine in der motorischen Entwicklung erreichen^l ▪ Bayley Scale of Infant and Toddler Development (Version 3), Subskalen zur Fein- und Grobmotorik ▪ CHOP-INTEND ▪ Nebenwirkungen

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Extensionsstudien						
AVXS-101-LT-001	Beobachtungsstudie, Sicherheits-Follow-up	Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die in der Studie CL-101 eine Gensatztherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec erhalten haben	N = 13 Keine weitere Gensatztherapie, Nusinersen kann verabreicht werden	initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre	USA, Nationwide Children's Hospital, Columbus Langzeitbeobachtung laufend	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sammlung von Langzeit-Sicherheitsdaten (SUEs und UEs von besonderem Interesse) sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patientinnen und Patienten, die ihren höchsten, in der Studie CL-101 erreichten Meilenstein der motorischen Entwicklung aufrechterhalten können^m
AVXS-101-LT-002 ⁿ	Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I, die Onasemnogen-Abeparvovec in klinischen Studien erhalten haben	Geplant: N ≤ 85	initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre	Langzeitbeobachtung Q4 2018–laufend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genterapie-bedingte späte UEs, SUEs, UEs von besonderem Interesse ▪ Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Meilensteine der Entwicklung erreichen^o ▪ Veränderung im HFMSE-Score im Vergleich zum Studienbeginn ▪ Weitere Endpunkte zur Erfassung der körperlichen Entwicklung^p

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
AVXS-101-LT-003	Beobachtungsstudie	Patientinnen und Patienten mit SMA mit 3 oder 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens, die Onasemnogen-Abeparvovec in einer klinischen Studie erhalten haben	Geplant: N ≤ 85	initiale Beobachtungsphase (jährliche Visite): 5 Jahre anschließende Beobachtung (jährlicher Telefonkontakt): 10 Jahre	Langzeitbeobachtung Q2 2018–laufend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gentherapie-bedingte späte UEs, SUEs, UEs von besonderem Interesse
Prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie in einem Patientenregister						
AVXS-101-RG-001 (RESTORE)	prospektive Beobachtungsstudie in einem Patientenregister	Patientinnen und Patienten mit SMA (alle Typen)	Einschluss aller mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patientinnen und Patienten über eine Rekrutierungszeitraum von 5 Jahren; sonstige Interventionen k. A. Geplant: N ≥ 500	15 Jahre	multizentrisch, 26 rekrutierende Zentren in den USA Langzeitbeobachtung 06/2018–laufend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ SUEs, UEs von besonderem Interesse ▪ Meilensteine und Funktion der motorischen Entwicklung ▪ Beatmungsfreies Überleben

Tabelle 5: Charakterisierung der von EMA und FDA benannten Datenerhebungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
<p>a. zum Teil ohne Informationen zur Einteilung in primäre und sekundäre (klinisch relevante) Endpunkte</p> <p>b. zum Zeitpunkt der einmaligen Infusion mit Onasemnogen-Abeprarvec (Tag 1)</p> <p>c. einschließlich der bekannten <i>SMN2</i> Genmodifikatormutation c.859G>C</p> <p>d. gemäß WHO Motor Developmental Milestones</p> <p>e. definiert als Abwenden des kombinierten Endpunkts bestehend aus entweder Tod oder dauerhafter Beatmung (Tracheotomie oder Bedarf einer nicht invasiven Atemunterstützung ≥ 16 Stunden/Tag für ≥ 14 konsekutive Tage in Abwesenheit einer akuten, reversiblen Krankheit, perioperative Beatmung ausgeschlossen). Dauerhafte Beatmung wird als Surrogat für den Endpunkt Tod betrachtet.</p> <p>f. Mit der Modifikation des Studienprotokolls vom September 2018 wurden keine präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens mehr in die Studie eingeschlossen. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde keine Patientin / kein Patient mit 4 Genkopien eingeschlossen. Nachträglich wurde jedoch für eine Patientin oder einen Patienten, die oder der bereits in die Studie eingeschlossen war, das Vorliegen von 4 <i>SMN2</i>-Genkopien festgestellt.</p> <p>g. Zum Studieneinschluss von Patientinnen und Patienten mit der <i>SMN2</i>-Genmodifikatormutation c.859G>C oder genmodifizierenden <i>SMN1</i>-Punktmutationen liegen diskrepante Angaben vor. In das „efficacy analysis set“ wurden diese Patientinnen und Patienten in keinem Fall eingeschlossen.</p> <p>h. kombinierter Endpunkt aus Tod und Bedarf einer permanenten Beatmung</p> <p>i. biallelische Deletion oder Punktmutation im <i>SMN1</i>-Gen</p> <p>j. gemäß Bayley Scale of Infant and Toddler Development (Version 3): aufrechtes Sitzen mit erhobenem Kopf für mindestens 30 Sekunden</p> <p>k. Fähigkeit, eigenständig Dünflüssiges zu schlucken (Schlucktest) und das Gewicht zu halten (> 3. Perzentile gemäß WHO Child Growth Standards for age and gender), ohne auf eine Gastrostomie oder eine andere mechanische oder nicht mechanische Ernährungsunterstützung angewiesen zu sein</p> <p>l. Kopf ohne Unterstützung aufrecht halten, vom Rücken zu beiden Seiten rollen, mit Unterstützung unabhängig sitzen (> 10 Sekunden; WHO), Fähigkeit zu Krabbeln, in den Stand zu ziehen, mit Unterstützung zu stehen sowie allein zu stehen, mit Unterstützung zu laufen, allein zu laufen</p> <p>m. Gemäß Bayley Scales of Infant and Toddler Development und WHO-MGRS. Dokumentiert bei Studienbeginn sowie im Rahmen der jährlichen Visiten während der initialen Beobachtungsphase.</p> <p>n. Diskrepanzen zur Population, Patientenzahl und Startdatum zwischen Angaben der EMA und FDA einerseits und im Studienregister clinicaltrials.gov (NCT04042025) andererseits. Dargestellt sind die Angaben aus den Zulassungsunterlagen.</p> <p>o. Kontrolle über den Kopf, Sitzen mit Unterstützung, Sitzen ohne Unterstützung, Sitzen mit Unterstützung für 30 Sekunden, Krabbeln auf Händen und Knien, in den Stand ziehen, mit Unterstützung stehen, mit Unterstützung gehen, alleine stehen, alleine gehen</p> <p>p. klinisch signifikante Veränderung der Ergebnisse von Lungenuntersuchungen, körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen, Laboruntersuchungen, Herzuntersuchungen sowie Schluckstörungen, Größen- und Gewichtsveränderung im Vergleich zu Studienbeginn, Veränderungen der Ergebnisse eines Fragebogens mit 7 Fragen in den Kategorien UE, Hospitalisierungen, Begleitmedikation, Beatmung und Unterstützung bei der Ernährung</p> <p>CHOP-INTENT: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: Food and Drug Administration; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; MGRS: Multicentre Growth Reference Study; n: Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PAES: Post Authorisation Efficacy Study; PNCR: Paediatric Neuromuscular Clinical Research; Q: Quartal; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

Bei dem Patientenregister, das der Durchführung der Beobachtungsstudie AVXS-101-RG-001 dient, handelt es sich um das RESTORE-Register [15]. Dieses Register wird in Abschnitt 5.3.2 beschrieben.

In der nachfolgenden Tabelle 6 ist dargestellt, welche SMA-Populationen (Symptomatik, SMA-Typ, Anzahl *SMN2*-Kopien) die interventionellen Studien abdecken. In der Übersicht wurde die abgeschlossene Zulassungsstudie AVXS-101-CL-101 ergänzt, die im EPAR der EMA als abgeschlossene Studie aufgeführt wird [5]. Die zugehörigen Extensionsstudien sind nicht separat aufgeführt, da in diesen keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden.

Tabelle 6: Zuordnung der Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeprarvec (interventionelle 1-armige Studien)

	Präsymptomatisch (≤ 3 SMN2-Kopien)			Symptomatisch, SMA Typ I (≤ 3 SMN2-Kopien)			Symptomatisch, SMA Typ II (2-3 SMN2-Kopien)		Symptomatisch, SMA Typ III (2-3 SMN2-Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
Studie		CL-304 Kohorte 1 (n = 14)	CL-304 Kohorte 2 (n = 15)		CL-101 Kohorte 2 (n = 12) ^a CL-302 (n = 33) CL-303 (n = 22)					
<p>Angegeben ist jeweils die Kurzform der Studienbezeichnung (z. B: CL-101 statt AVXS-101-CL-101).</p> <p>a. In die Studie CL-101 wurden insgesamt 15 Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen. 3 der 15 Patientinnen bzw. Patienten wurden in Kohorte 1 mit einer nicht zulassungskonformen Dosis behandelt.</p>										

Aus der Übersicht wird deutlich, dass die durchgeführten, laufenden und geplanten interventionellen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Die Population in den Studien umfasst überwiegend symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I und 2 *SMN2*-Kopien. Daten zu SMA Typ II oder III fehlen vollständig, ebenso Daten zu SMA Typ I mit 1 oder 3 *SMN2*-Kopien. Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten werden in der laufenden Studie CL-304 untersucht, allerdings in geringer Fallzahl und ohne Einschluss von Patientinnen und Patienten mit 1 *SMN2*-Kopie. Generell ist die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering.

Darüber hinaus wird in keiner der interventionellen Studien ein Vergleich durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und laufenden 1-armigen interventionellen Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

5.3.2 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beschrieben (Abschnitt 5.3.2.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.3.2.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V ist in Abschnitt 5.3.2.3 beschrieben.

5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Die Recherche nach Indikationsregistern zu SMA wurde auf den Webseiten von EnCEPP (<http://www.encepp.eu>), TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.org>) und Orphanet (<https://www.orpha.net/>) durchgeführt (Suche in KW 32/2020). Zudem wurde eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (Suche am 29.07.2020, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A).

Die Suche auf der Website von EnCEPP erbrachte insgesamt 144 Treffer. Durch diese Suche wurde das SMARtCARE-Register als potenziell relevante Datenquelle identifiziert (<http://www.smartcare.de>).

Die Suche auf der Website von TREAT-NMD erbrachte 51 Treffer. Durch diese Suche wurde das TREAT-NMD SMA Global Registry unter Einbindung des Deutschen SMA-Patientenregisters am Friedrich-Baur-Institut, Klinikum der Universität München, als potenziell relevante Datenquelle identifiziert (<http://www.treat-nmd.org> bzw. <https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html>).

Die Suche auf der Orphanet-Website erbrachte 69 Treffer. Durch diese Suche wurde ebenfalls das TREAT-NMD-Netzwerk mit dem Deutschen SMA-Patientenregister identifiziert.

Die fokussierte Literaturrecherche erbrachte 90 Treffer. Durch diese Suche wurden zum einen Publikationen zu den bereits bekannten Registern SMARtCARE (Pechmann 2019 [16]) und TREAT-NMD SMA Global Registry (Bladen 2014 [17], König 2019 [18], Verhaart 2017 [19]) identifiziert. Zum anderen wurde zusätzlich das Register RESTORE mit der zugehörigen Publikation Finkel 2020 [15] identifiziert.

Zusammenfassend wurden durch die Recherche 3 Indikationsregister identifiziert. Das Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern ist zusammenfassend in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

Datenquelle	Identifizierte Indikationsregister mit Einschluss deutscher Zentren	Verweis
EnCEPP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SMARtCARE-Register 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.smartcare.de
TREAT-NMD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.treat-nmd.org; ▪ https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html
Orphanet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.treat-nmd.org; ▪ https://www.treat-nmd.de/register/index.de.html
fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RESTORE-Register ▪ SMARtCARE-Register ▪ TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem deutschen SMA-Patientenregister als Teil des TREAT-NMD-Netzwerks 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Finkel 2020 [15] ▪ Pechmann 2019 [16] ▪ Bladen 2014 [17], König 2019 [18], Verhaart 2017 [19]

5.3.2.2 Charakterisierung der Register

RESTORE-Register

Das RESTORE-Register ist ein prospektives Indikationsregister für die SMA. Das Register wird vom Hersteller von Onasemnogen-Abeparvovec gesponsert, unter der Studiennummer AVXS-101-RG-001 geführt und ist Teil der Auflagen im Risk Management Plan der EMA für Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Das RESTORE-Register ist vorrangig auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten ausgerichtet, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden: als Ziel wird genannt, dass alle mit Onasemnogen-Abeparvovec Behandelte in das Register eingeschlossen werden sollen. Auch mit anderen Therapieoptionen behandelte Patientinnen bzw. Patienten können in das Register aufgenommen werden [15].

Die Patientinnen und Patienten sollen über eine Laufzeit von 5 Jahren rekrutiert und bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden. Es sollen mindestens 500 Personen rekrutiert werden. Die Rekrutierung hat im September 2018 begonnen.

SMArtCARE-Register

Das SMArtCARE-Register ist aus einer gemeinsamen Initiative von Neurologen, Neuropädiatern und Patientenorganisationen im deutschsprachigen Raum entstanden. Ziel des SMArtCARE-Registers ist es, Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA standardisiert zu erfassen [16]. Das SMArtCARE-Register wurde im Zuge der Zulassung von Nusinersen gegründet. Erfasst werden sollen nicht nur mit Nusinersen, sondern allgemein Patientinnen und Patienten mit SMA. Das Register wurde initial von der Firma Biogen unterstützt, eine Erweiterung des Sponsorings auf andere pharmazeutische Unternehmer ist geplant.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten hat im Juli 2018 begonnen. Es sollen mindestens 1000 Personen rekrutiert werden.

TREAT-NMD SMA Global Registry

TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease) ist ein globales Netzwerk von Partnerorganisationen im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen. Das TREAT-NMD-Netzwerks wurde 2007 gegründet und wurde ursprünglich von der EU gefördert. Der Arbeitsbereich des TREAT-NMD-Netzwerks umfasst mehrere Projekte, unter anderem die Einrichtung harmonisierter internationaler Patientenregister für verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen.

Das TREAT-NMD SMA Global Registry ist ein Meta-Register, in dem die anonymisierten Daten verschiedener nationaler SMA-Register zusammengeführt werden. Für die Datenerhebung sind die jeweiligen nationalen Register verantwortlich. Das Deutsche SMA-Patientenregister am Friedrich-Baur-Institut, München, ist eines dieser nationalen Register.

Zum Zwecke der Harmonisierung wurde ein Core Dataset für SMA definiert [20]. Dieses Core Dataset wurde 2018 erweitert (V1) und in 12 Pilotregistern implementiert, derzeit wird eine weitere Änderung des Core Dataset bearbeitet (V2). Das Projekt zur Erweiterung des Core Dataset wird von der Firma Biogen finanziert, dem Zulassungsinhaber von Nusinersen [20].

5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben den in Tabelle 7 genannten öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Kontaktpersonen mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Der Fragebogen bestand aus 4 Abschnitten, von denen die ersten 3 für alle 3 angefragten Register RESTORE, SMARtCARE, TREAT-NMD SMA Global Registry einheitlich waren. Im 4. Abschnitt des Fragebogens wurden spezifische Fragen zum jeweiligen Register gestellt. Die Anfrage an SMARtCARE erfolgte in deutscher Sprache, die Anfrage an TREAT-NMD und RESTORE in englischer Sprache.

Nachfolgend ist dargestellt, welche weiterführenden Informationen von den einzelnen Registerbetreibern bereitgestellt wurden. Die zugehörigen ausgefüllten Fragebogen finden sich in Anhang B.

Rückmeldung zum RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register lag trotz Nachfrage keine Rückmeldung vor.

Rückmeldung zum SMARtCARE-Register

Für das SMARtCARE-Register wurden von den Registerbetreibern neben dem ausgefüllten Fragebogen folgende Dokumente übermittelt:

- Registerprotokoll
- Data Dictionary
- Papier Case-Report-Forms (CRFs), unausgefüllt
- Publikation zum SMARtCARE-Register (Pechmann 2019 [16])

Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry

Für das TREAT-NMD SMA Global Registry wurde von den Registerbetreibern der ausgefüllte Fragebogen übermittelt. Für die auf Deutschland bzw. das Deutsche SMA-Register ausgerichteten Fragen wurde dabei auf Vertreter des Deutschen SMA-Patientenregisters

verwiesen. Diese waren bereits initial und parallel zur internationalen Vertretung des TREAT-NMD SMA Global Registry kontaktiert und um entsprechende Informationen gebeten worden.

Mit E-Mail vom 06.09.2020 wurde vonseiten des Deutschen SMA-Patientenregisters u. a. mitgeteilt, dass im Register keine longitudinale Outcome-Messung enthalten sei, weshalb auf das SMARtCARE-Register als potenziell relevante Datenquelle verwiesen. Weitere Informationen zu den auf Deutschland bzw. das Deutsche SMA-Patientenregister ausgerichteten Fragen wurden trotz Nachfrage nicht vorgelegt.

5.3.2.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die beiden Register RESTORE und SMARtCARE dargestellt. Für das Meta-Register TREAT-NMD SMA Global Registry wurde auf eine Darstellung der Qualitätskriterien verzichtet, da diese gemäß der in Anhang B.3 dargestellten Rückmeldung von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängt und nach Aussage der Registerbetreiber des Meta-Registers von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist. Eine Darstellung der Qualitätskriterien mit Bezug zum Meta-Register ist daher nicht aussagekräftig.

In der Zusammenschau der Einschätzung zur Erfüllung der Qualitätskriterien in Verbindung mit den insgesamt vorliegenden Informationen wird deutlich, dass bei allen 3 Registern Limitationen vorliegen. Im Hinblick auf die Frage, ob das jeweilige Register die primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V darstellen kann, sind diese Limitationen jedoch unterschiedlich ausgeprägt.

Für das RESTORE-Register und das TREAT-NMD SMA Global Registry sind diese Limitationen beträchtlich. Zum einen ist daher davon auszugehen, dass die bislang in diesen Registern erfassten Daten für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (retrospektive Auswertung) in weiten Teilen nicht geeignet sind. Zum anderen wären jeweils grundlegende Änderungen an der Registerstruktur erforderlich, um die Registereignung für eine prospektive anwendungsbegleitende Datenerhebung und -auswertung gemäß § 35a SGB V herzustellen.

Die beim SMARtCARE-Register bestehenden Limitationen sind demgegenüber deutlich geringer ausgeprägt. Sie verhindern zum einen voraussichtlich nicht die grundsätzliche Verwendbarkeit der bereits erfassten Registerdaten, wobei diese nicht das gesamte Spektrum der Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung abdecken. Zum anderen betreffen die zu empfehlenden Anpassungen nicht die grundlegende Registerstruktur.

Nachfolgend wird zunächst die Einschätzung zu den Registern RESTORE und TREAT-NMD SMA Global Registry begründet. Die Limitationen des SMARtCARE-Registers finden sich im Anschluss daran.

RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register bleiben aufgrund der begrenzten öffentlich verfügbaren Informationen sowie der fehlenden Rückmeldung der Registerbetreiber einige Punkte unklar. Davon unabhängig ergeben sich bereits aufgrund der Zielrichtung des RESTORE-Registers, der Zentrenrekrutierung und der Art der Datenerhebung beträchtliche Limitationen, sodass davon auszugehen ist, dass das RESTORE-Register in seiner derzeitigen Form keine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V darstellt.

Zielrichtung des RESTORE-Registers

Das Register wird vom Hersteller von Onasemnogen-Abeparvovec gesponsert und ist Teil der Auflagen im Risk Management Plan der EMA für Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Nur für Onasemnogen-Abeparvovec wird als Rekrutierungsziel angegeben, alle mit diesem Wirkstoff behandelte Patientinnen und Patienten einzuschließen, auch wenn grundsätzlich mit jeglicher Therapie behandelte Patientinnen und Patienten in das Register eingeschlossen werden können [15]. Unterschiede bei der Vollzähligkeit der erfassten Patientinnen bzw. Patienten zwischen Onasemnogen-Abeparvovec einerseits und Nusinersen andererseits, verbunden mit einem kaum auflösbaren Selektionsbias, sind daher wahrscheinlich. Zwar wird in Finkel 2020 angegeben, dass alle mit SMA diagnostizierten Patientinnen und Patienten konsekutiv in das Register aufgenommen werden sollen, um Selektionsbias zu verringern. Wie dies allerdings angesichts der Art der Einbindung internationaler Register in Verbindung mit dem Verzicht auf etwaige Vorgaben gelingen soll (siehe unten unter „Rekrutierung der Zentren“), bleibt unklar. Angaben hierzu finden sich in Finkel 2020 sowie im Studienregistereintrag zu RESTORE ebensowenig wie Angaben zur aktuellen Rekrutierungsrate für die verschiedenen Therapieoptionen.

Auch die Erhebung spezifischer unerwünschter Ereignisse umfasst gemäß Finkel 2020 vorrangig die als (potenzielle) Sicherheitsrisiken von Onasemnogen-Abeparvovec identifizierten Ereignisse, nämlich Thrombozytopenien, Hepatotoxizität und kardiale Ereignisse.

Rekrutierung der Zentren

Die Datenerhebung soll zum einen in *de novo* Zentren erfolgen, zum anderen ist geplant, Daten oder Auswertungen aus bereits bestehenden Registern zu erhalten, darunter auch das SMARtCARE-Register und das TREAT-NMD SMA Global Registry. Ausweislich der Rückmeldungen zu diesen beiden Registern wurde jedoch für beide Register mehr als 2 Jahre nach Gründung des RESTORE-Registers noch keine Übermittlung von Auswertungen vereinbart, und die Übermittlung von Individualdaten wird offensichtlich für beide Register grundsätzlich nicht möglich sein (siehe Anhang B).

Laut Eintrag im Studienregister clinicaltrials.gov wurden bislang keine *de novo* Zentren in Deutschland rekrutiert, sondern fast ausschließlich Zentren in den USA [10]. Gemäß einer

internationalen Analyse bestehen zwischen den verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten [17]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Es bleibt daher derzeit offen, ob sich aus dem RESTORE-Register überhaupt Aussagen für den deutschen Versorgungskontext ableiten lassen werden.

Datenerhebung

Die in Finkel 2020 enthaltene Liste der in RESTORE verwendeten Registervariablen ist umfangreich. Sie erscheint mit Ausnahme der oben beschriebenen Defizite im Bereich der Erhebung spezifischer unerwünschter Ereignisse für eine Registerstudie im Bereich SMA ausreichend, vorbehaltlich einer genauen Prüfung anhand eines Registerprotokolls. Die genannten Registervariablen sind jedoch offenbar nur für die *de novo* Zentren verbindlich. Sofern Daten bzw. Zentren anderer Register in das RESTORE-Register eingebunden werden (entweder als Auswertungen innerhalb der Register oder durch Bereitstellung der Individualdaten), ist offenbar vonseiten des RESTORE-Registers nicht vorgesehen, den Umfang der Datenerhebung insgesamt zu vereinheitlichen, sondern es soll auf den Datenbestand der jeweiligen Register zurückgegriffen werden. Es ist nicht ersichtlich, ob und wenn ja, welche Maßnahmen zur Gewährleistung der Vollständigkeit und Richtigkeit der aus anderen Registern erhaltenen Daten unternommen werden.

Auch für die *de novo* Zentren ist in weiten Teilen nicht gewährleistet, dass die erhobenen Daten für eine vergleichende Analyse von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen geeignet sein werden, und zwar unabhängig von dem unter „Zielrichtung des RESTORE-Registers“ beschriebenen Problem der Patientenselektion. Denn es ist nicht ersichtlich, dass Ergebnisse zu relevanten Endpunkten für die verschiedenen Patientinnen und Patienten einerseits und für die verschiedenen Therapieoptionen andererseits in ähnlicher Häufigkeit und zu vergleichbaren Zeitpunkten erhoben werden. Im Gegenteil lässt sich aus Finkel 2020 ableiten, dass die Zentren allein gemäß ihrer jeweiligen lokalen Praxis Daten erheben und es keinen Standard für Visiten, Tests oder Untersuchungen gibt. Schließlich wird in Finkel 2020 als Limitation für das RESTORE-Register der Verzicht auf ein standardisiertes Training für die involvierten neuromuskulären Therapeuten und allgemein das Fehlen einer Standardisierung der ärztlichen Untersuchung angegeben.

Insgesamt ist die Datenerhebung im RESTORE-Register in ihrer jetzigen Form nicht mit der Durchführung einer Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a SGB V (vergleichende Registerstudie zwischen Onasemnogen Abeparvovec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) vereinbar.

TREAT-NMD SMA Global Registry mit dem Deutschen SMA-Patientenregister

Derzeitiger Stand

Für das TREAT-NMD SMA Global Registry lässt sich die Frage der Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht pauschal beantworten. Die in diesem Meta-

Register verbundenen nationalen Register sind jeweils für die Datenerhebung selbst verantwortlich. Entsprechend gibt es auch kein gemeinsames Registerprotokoll, sondern es wird auf die verschiedenen Registerprotokolle der beteiligten Register verwiesen (siehe Anhang B.3). Schulungen, Audits, Plausibilitätsprüfungen der Daten etc. liegen ebenfalls derzeit im Verantwortungsbereich der nationalen Register. Das Deutsche SMA-Patientenregister am Friedrich-Baur-Institut, München, erhebt nach eigener Auskunft keine Longitudinaldaten und ist daher prinzipiell als Plattform für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in der derzeitigen Form ungeeignet.

Art und Umfang der Datenerhebung sowie allgemein die Datenqualität sind in dem Meta-Register TREAT-NMD SMA Globyl Registry nach Auskunft der Betreiber des Meta-Registers absehbar heterogen. Dies kann jedoch mangels Zugriff auf Individualdaten derzeit von den Betreibern des Meta-Registers nicht im Detail geprüft und damit auch nicht registerindividuell adressiert werden. Temporäre Erweiterungen des Datensatzes für spezifische Registerstudien sind zwar grundsätzlich möglich, deren Einbindung liegt jedoch ebenfalls in der Verantwortung der nationalen Register.

Als Meta-Register mit heterogenem Datenbestand und heterogener Datenqualität ohne geeignetes deutsches Teilregister kommt das TREAT-NMD SMA Global Registry derzeit insgesamt nicht als Primärdatenquelle infrage.

Zukünftige Planung

Zur Harmonisierung und zur Vorbereitung auf zukünftige vergleichende Registerstudien soll das bestehende Core Dataset der SMA-Register im TREAT NMD Netzwerk in Iterationsstufen erweitert werden. Zudem soll eine gemeinsame optionale Registerplattform eingerichtet werden (siehe Anhang B.3). Die 1. Version (V1) des erweiterten Core Dataset aus 2018 wurde in 12 Pilotzentren getestet. Die 2. Version (V2) soll noch in 2020 verabschiedet werden. Es ist geplant, die gemeinsame optionale Registerplattform, die auch standardisierte Plausibilitätsprüfungen enthalten soll, im Sommer 2021 zu implementieren.

Inwieweit einzelne landesspezifische Register des TREAT-NMD-Netzwerks, insbesondere solche, die als Pilotzentren V1 des Core Dataset bereits implementiert haben und V2 zeitnah implementieren werden, die anwendungsbegleitende Datenerhebung ergänzen können, bleibt derzeit offen und kann für die Planung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch zunächst offenbleiben. Für die einzelnen nationalen Register wäre ihre Eignung (unter der Annahme der ausreichenden Ähnlichkeit der jeweiligen Versorgung mit der in Deutschland) jeweils zu prüfen. Die Voraussetzungen für die Einbindung einzelner Register, einschließlich der in das TREAT-NMD Netzwerk eingebundenen Register, sind in 5.4.1.2 beschrieben.

SMartCARE-Register

Das SMartCARE-Register erscheint auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V geeignet zu sein. Die Datenerhebung erfolgt zum Großteil in deutschen Zentren, die Datenerhebung ist umfassend

und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult.

In das Register wurden bis Ende August 2020 ca. 750 Patientinnen und Patienten aufgenommen (siehe Anhang B.2). Der im Registerprotokoll genannte Zielwert von 1000 Patientinnen bzw. Patienten stellt nach telefonischer Auskunft der Registerbetreiber keine Obergrenze dar, sondern kann in Abhängigkeit von den Anforderungen an das Register und damit im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erweitert werden.

Auch für das SMArtCARE-Register bestehen jedoch Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet bzw. behoben werden sollten:

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Bislang ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Bestandteil der Datenerhebung im SMArtCARE-Registers. Eine entsprechende Erweiterung ist jedoch prinzipiell möglich und soll nach Auskunft der Registerbetreiber durch eine technische Erweiterung unterstützt werden (Direkteingabe durch Patientinnen und Patienten, siehe auch Anhang B.2). Allerdings wird für die bereits vorhandenen Datensätze eine nachträgliche Ergänzung ohne Konsequenz bleiben, da nicht davon auszugehen ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beteiligten Zentren seit 2018 systematisch erhoben wurde. Retrospektive Auswertungen sind zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher auf Basis des SMArtCARE-Registers derzeit nicht möglich.

Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III kommt im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes neben Nusinersen auch BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Obwohl das SMArtCARE-Register grundsätzlich für den Einschluss aller SMA-Patientinnen und Patienten offen ist, fällt auf, dass laut Angaben im Fragebogen der Registerbetreiber mit BSC behandelte Patientinnen bzw. Patienten im SMArtCARE-Register nicht vertreten sind (siehe Anhang B.2). In einem Telefonat zur Klärung dieser Diskrepanz wurde von den Registerbetreibern angegeben, dass „ca. 20 bis 30“ solche Patientinnen bzw. Patienten im SMArtCARE-Register vertreten sind. Die Bereitschaft zur Teilnahme am SMArtCARE-Register sei jedoch bei den nicht mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec Behandelten gering. Das SMArtCARE-Register ist demnach für einen retrospektiven Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit BSC derzeit kaum geeignet. Für eine prospektive Erhebung wären Rekrutierungsanstrengungen zur verstärkten Einbindung solcher Patientinnen und Patienten erforderlich.

Source Data Verification

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im SMArtCARE-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe und Querys bei Auffälligkeiten eingesetzt. Dies

stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Audits zur Feststellung und Beschreibung der Qualität der einzelnen Daten (Richtigkeit und Vollständigkeit) durch Abgleich mit den Quelldaten (Source Data Verification) wurden bislang nicht durchgeführt, „weil dafür kein Budget zur Verfügung steht“ (siehe Anhang B.2).

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich auf die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Potenzielle Confounder

Im SMARtCARE-Register werden verschiedene Informationen erhoben, die potenziell für die Adjustierung für Confounder verwendet werden können. Dazu gehören u. a. Komorbiditäten, die *SMN2*-Kopienzahl, Alter bei Symptombeginn (für symptomatische Patientinnen und Patienten) und die Krankheitsdauer. Welche Confounder für die Fragestellungen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen relevant sind, wäre vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten zu klären [3]. Falls die so identifizierten potenziellen Confounder im Datensatz nicht vollständig enthalten sind, wären abhängig von der Bedeutung der fehlenden potenziellen Confounder retrospektive Auswertungen mit den bestehenden Datensätzen ggf. nicht sinnvoll. Für die prospektive Datenerhebung sollten zusätzlich identifizierte relevante Confounder ergänzt werden.

Speziell sei an dieser Stelle auf die derzeitige Erhebung der Komorbiditäten mittels ICD-10-Codierung verwiesen. Es erscheint sinnvoll, inhaltlich und auch mittels source data verification zu prüfen, ob diese Codierung im vorliegenden Anwendungsgebiet der SMA für die Beschreibung der Komorbiditäten ausreichend detailliert ist, oder ob das Ziel einer vollständigen und richtigen Abbildung der relevanten potenziellen Confounder durch eine spezifische Erhebung einzelner, besonders relevanter Komorbiditäten besser gewährleistet werden könnte.

5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V

5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Onasemnogen-

Abeparvovec soll abhängig von der Patientenpopulation mit dem von Nusinersen bzw. dem einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen dafür folgende Studiendesigns infrage [3]:

- nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder
- der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Die folgenden Abschnitte diskutieren die Möglichkeiten dieser beiden Studiendesigns für die Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Für die vorliegenden Fragestellungen ist zu diskutieren, ob der notwendige Vergleich mit Nusinersen unter Verwendung von Nusinersen-Armen bereits verfügbarer Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt werden kann (historische Kontrolle).

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war (siehe Tabelle 8). Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung des Onasemnogen-Arms würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Bei historischen Kontrollen kommt hinzu, dass sich die Patientenpopulationen aufgrund geänderter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden von denen der prospektiv mit dem neuen Arzneimittel behandelten Populationen unterscheiden können. Im Fall der SMA wäre der sehr frühe Behandlungsbeginn nach einem Neugeborenen-Screening ein Beispiel für eine relevante Änderung, die einen Einfluss auf Charakteristika der Patientenpopulation hat.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Die systematische Verfügbarkeit dieser Daten für die Analyse ist unklar.

Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen ist zu prüfen, ob die potenziell verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien relevante Patientengruppen, sowie eine ausreichende Patientenzahl und Beobachtungsdauer aufweisen, um die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung beantworten zu können. Für einen Überblick über potenziell relevante Studien wurde eine orientierende Recherche nach Studien mit Nusinersen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Register durchgeführt (Recherchedatum 16.09.2020 bzw. 23.09.2020). Insgesamt wurden 24 Studien identifiziert, die in Anhang D charakterisiert werden).

Bei der Identifikation von Studienarmen, die sich potenziell für einen Vergleich mit Onasemnogen-Abeparvovec eignen würden, wurden laufende und geplante Beobachtungsstudien in Registern nicht berücksichtigt, da die Eignung von Registern separat bewertet wird (siehe Abschnitt 5.3.2).

Die Bewertung der verfügbaren Nusinersenstudien ergibt, dass für einen nicht randomisierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ausschließlich die Studien des Nusinersen-Entwicklungsprogramms des pU zur Verfügung stehen (siehe Anhang D). Die folgende Tabelle ordnet die verfügbaren Studienarme den Patientengruppen zu, die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung potenziell relevant sind. Es handelt sich um insgesamt 6 Studien exklusive der Extensionsstudie SHINE, die keine zusätzlichen Patientinnen bzw. Patienten rekrutiert.

Tabelle 8: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen

	Präsymptomatisch (≤ 3 Kopien)			Symptomatisch, Typ I (≤ 3 Kopien)			Symptomatisch, Typ II (≤ 3 Kopien)		Symptomatisch, Typ III (≤ 3 Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
Studie					CS3B (ENDEAR) n = 80 CS3A n = 16 (80 % mit 2 Kopien)			CS4 (CHERISH) n = 84 (88 % mit 3 Kopien)		
		SM201 (NURTURE) n = 25								
<p>Studie SM203 (DEVOTE): 1 Arm mit zugelassener Dosierung, Anzahl und Charakteristika der potenziell relevanten Patientinnen und Patienten unklar Studie SM201 (EMBRACE): 21 behandelte Patientinnen und Patienten (Verteilung auf die verschiedenen Patientengruppen unklar); Kinder mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) ohne SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der ersten Lebenswoche und ohne permanente Atemunterstützung Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit 3 SMN2-Kopien oder Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit einem Alter zu Screening von > 7 Monate mit 2 SMN2-Kopien oder Symptombeginn im Alter > 6 Monate mit einem Alter zu Screening von ≤ 18 Monate mit 2 oder 3 SMN2-Kopien</p>										

Die Übersicht in Tabelle 8 macht deutlich, dass die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen abdecken und darüber hinaus die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering ist. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Onasemnogen im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen prospektiv Daten für diesen Vergleich zu erheben.

Nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle)

Der nicht randomisierte Vergleich von Onasemnogen mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die im vorangehenden Abschnitt für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2). Die beschriebenen Limitationen (Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Einschluss von mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten, source data verification, Erfassung potenzieller Confounder) sollten bei der Planung entsprechend berücksichtigt werden, stehen der Eignung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle aber nicht grundsätzlich entgegen.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird. Wenn möglich sollte auch eine source data verification analog des für das SMARtCARE-Register vorgeschlagenen Verfahrens (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2), durchgeführt werden, ggf. mit kleinerem Stichprobenumfang.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [21]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Onasemnogen-Abeparvovec) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Mealstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [22].

Übertragbarkeit

Die Analyse von Bladen 2014 hat gezeigt, dass zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten bestehen [17]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheinen diese Unterschiede aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen multimodalen Therapieansätze besonders relevant. Zu nennen sind hier insbesondere Standards für und Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv), Verfügbarkeit von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Es wäre daher sinnvoll, im Protokoll zur Registerstudie grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten zu beschreiben, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard. Bei erheblichen Unterschieden zwischen

diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten Registerdaten des anderen Landes nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.

Die geplante Maßnahme des G-BA zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V für Onasemnogen-Abeparvovec wird wichtige Aspekte des Versorgungsstandards in Deutschland benennen [4]. Nach dem Beschluss des G-BA über diese Maßnahme sollte diese daher bei der Beschreibung des Versorgungsstandards berücksichtigt werden.

5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation wie z. B. die erreichbare motorische Entwicklung oder die individuelle Nachhaltigkeit eines Therapieergebnisses beurteilt werden können. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderungen an diese beiden Faktoren (patientenbezogene Beobachtungsdauer und Gesamtdauer / Fallzahl) unterscheiden sich für die verschiedenen Fragen, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden sollen. So kann die Frage, welcher Stand der motorischen Entwicklung unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Entwicklungsstands zwischen den Therapiealternativen unterscheidet. Nicht zuletzt unterscheidet sich der Stellenwert bestimmter Endpunkte für die verschiedenen Patientengruppen, so ist z. B. der Endpunkt zur Mortalität und dauerhaften Beatmung für die Patientinnen und Patienten mit Typ I SMA von größerer Bedeutung als für die mit Typ III SMA. Für eine hinreichend sichere Quantifizierung des Zusatznutzens sollte deshalb die notwendige Dauer der Datenerhebung unter Berücksichtigung der verschiedenen Patientengruppen sowie für verschiedene Endpunkte betrachtet werden.

Im Folgenden werden Überlegungen zur Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf Basis von Endpunkten zur motorischen Entwicklung und zur Mortalität / dauerhaften Beatmung vorgestellt. Da aktuell sehr wenige Daten zu Therapieergebnissen mit Onasemnogen-Abeparvovec vorliegen, kann die Relevanz der verschiedenen Szenarien ggf. erst im Lauf der regelmäßigen Überprüfungen der gewonnenen Daten durch den G-BA beurteilt werden.

Beurteilung der motorischen Entwicklung

In den Zulassungsstudien wurde sowohl für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen eine Verbesserung der motorischen Entwicklung unter Behandlung beschrieben. Im vorliegenden Krankheitsbild ist für den geplanten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen die Ausprägung der motorischen Entwicklung deshalb von besonderer Bedeutung. Die EMA führt aus, dass in der für die Zulassung als pivotal eingeschätzten Onasemnogen-Abeparvovec-Studie CL-303 zu Studienende (Alter der 22 Patientinnen und Patienten; 18 Monaten) 85 % eine Kontrolle des Kopfes, 59 % das Drehen aus der Rückenlage und 64 % ein Sitzen ohne Unterstützung erreichen [5]. Es bleibt unklar, ob und wie viele der Patientinnen und Patienten weitere motorische Meilensteine erreichen können und wie lange der erreichten Meilensteine erhalten bleiben.

Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung [23]). Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Therapieergebnisse von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen erscheint die Beobachtung von Patientinnen und Patienten in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec bis zu einem Alter von mindestens 36 Monaten sinnvoll, um zu untersuchen, wie weit die motorische Entwicklung von Patientinnen und Patienten mit SMA unter einer Behandlung fortschreiten kann.

Darüber hinaus ist relevant, wie lange der erreichte Entwicklungsstand erhalten bleibt, d. h. wie nachhaltig das Therapieergebnis ist. Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der erreichten motorischen Entwicklung wird eine Beobachtung bis zum Ende des 5. Lebensjahres vorgeschlagen (Monat 60).

Mortalität und dauerhafte Beatmung

Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und dauerhafter Beatmung besonders relevant. Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Untersuchung eines potenziellen Zusatznutzens einer der Therapiealternativen auf Basis dieses Endpunkts ergibt sich aus der notwendigen Zahl von Ereignissen für eine hinreichend sichere Effektschätzung; diese wiederum hängt ab vom Ereignisrisiko, das sich für die verschiedenen Patientenpopulationen unterscheidet. Eine Annäherung an die notwendige Zahl von Ereignissen auf Basis der verfügbaren Daten aus Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen wird unten beschrieben.

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung

der umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5–10 [24]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2–5 für das relative Risiko (bzw. 0,2–0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Zur Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung für einen Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen unter Nutzung der Ergebnisse folgender Studien vorgenommen:

- der Nusinersen-Studie ENDEAR mit einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende (mit Studiendauer Median, min–max: 280, 6–442 Tage): $n = 31/80$ (39 %) und der
- Onasemnogen-Abeparvovecstudie CL-303 mit einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende (mit Studiendauer > 10,5 Monate nach Behandlungsbeginn): $n = 2/22$ (9,1 %)

Unter der Annahme qualitativ sehr hochwertiger Daten und ausgehend von einer notwendigen Mindesteffektstärke von etwa 0,5 ergeben sich folgende Szenarien:

- Annahmen (für Anwendung des Cox-Modells bei verschobener Nullhypothese)
 - Signifikanzniveau 5 %, Power 80 %, 2-seitiger Test
 - Exponentialverteilung, Zensierung nur bei Studienende
 - Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der Kontrollgruppe (Nusinersen) nach 280 Tagen: 40 %; erwarteter Effekt $HR = 0,25$
- Fallzahlszenarien
 - Szenario 1 – Berechnung auf Basis einer Nachbeobachtung von 280 Tagen
 - Szenario 1a) obere Grenze des 95 % KI $< 0,5$: Fallzahl $2 \times 126 = 252$ Patientinnen und Patienten (66 Ereignisse)
 - Szenario 1b) obere Grenze des 95 % KI $< 0,4$: Fallzahl $2 \times 274 = 548$ Patientinnen und Patienten (142 Ereignisse)

- Szenario 2 – Berechnung auf Basis einer Nachbeobachtung von 36 Monaten unter Fortschreibung der Daten aus den Studien ENDEAR (d. h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in der Kontrollgruppe [Nusinersen] nach 1080 Tagen 86,1 %)
 - Szenario 2a) obere Grenze des 95 % KI $< 0,5$: Fallzahl $2 \times 53 = 106$ Patientinnen und Patienten (66 Ereignisse)
 - Szenario 2b) obere Grenze des 95 % KI $< 0,4$: Fallzahl $2 \times 114 = 228$ Patientinnen und Patienten (142 Ereignisse)

Abhängig von der Dauer der Beobachtung und der angestrebten Sicherheit des Effekts liegt die Zahl der einzuschließenden Patientinnen und Patienten zur Untersuchung des Endpunkts Mortalität / dauerhafte Beatmung zwischen 100 und 600 (zur Beobachtung von etwa 60–150 Ereignissen).

Da der Endpunkt Mortalität und dauerhafter Beatmung primär für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I relevant ist, müsste die notwendige Fallzahl in dieser Teilpopulation erreicht werden. Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist dagegen primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung (z. B. zum Erreichen der verschiedenen WHO Meilensteine der motorischen Entwicklung nach 36 Monaten) liegen keine ausreichenden Daten vor. Zusammenfassend kann deshalb zunächst nur eine Größenordnung für eine Fallzahl der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorgeschlagen werden. Ausgehend von den oben beschriebenen Überlegungen, wird deshalb der Einschluss und die Beobachtung von ca. 500 Patientinnen und Patienten vorgeschlagen. Die Aussagekraft der für diese Fallzahl erhobenen Daten wird auch von der Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsgruppen abhängen. Wegen der hohen Unsicherheit der Abschätzung einer adäquaten Fallzahl wird eine Überprüfung der Annahmen im Verlauf der Datenerhebung empfohlen, sodass bei Bedarf die Fallzahl angepasst werden kann. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben. Bei dieser Überprüfung der Fallzahl sollten auch weitere Faktoren, wie z. B. die notwendigen Fallzahlen für die geplanten Adjustierungsverfahren oder das Ausscheiden von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtung berücksichtigt werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO in Abschnitt 5.2), der zu beobachtenden Fallzahl (Empfehlung: ca. 500 Patientinnen und Patienten) und der empfohlenen Beobachtungsdauer (Empfehlung: 36 Monate für die Beurteilung der motorischen Entwicklung, 60 Monate für die Nachhaltigkeit der Therapieeffekte).

5.4.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [25]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird, und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [26-28],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen, und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Wie in Abschnitt 5.3.2.3.2 zu den Limitationen des SMARtCARE-Registers beschrieben, sollten die für die Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevanten Confounder vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3].

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [29], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [30]. Aufgrund der in Abschnitt 5.4.2 beschriebenen Fallzahlplanung und der dort zugrunde gelegten Ereignisrate kann voraussichtlich davon ausgegangen werden, dass diese Anforderung mit der dort beschriebenen Fallzahl für die Registerstudie erfüllt wird. Dies sollte allerdings bei der Erstellung des Protokolls und des SAP verifiziert werden.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [31]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des

Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Nusinersen

Nusinersen wurde einige Jahre vor Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen. Bis zur Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec stand von den in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu betrachtenden Wirkstoffen daher nur Nusinersen zur Verfügung. Es ist offen, ob Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec eher mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden wären.

Sofern die vor Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec erhobenen Daten zu Nusinersen aufgrund der Datenverfügbarkeit und -qualität grundsätzlich verwendbar sind (siehe hierzu Ausführungen zum SMArtCARE-Register in Abschnitt 5.3.2.3.2), erscheint es sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung solcher Daten zu Nusinersen durchzuführen. Daraus könnten sich ggf. auch Hinweise ableiten lassen, welche Kriterien die Wahl zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen beeinflussen.

BSC als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellung 2 (SMA Typ III)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung 2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (SMA Typ III) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC. Sollte in Deutschland ein allgemeines Neugeborenen-Screening auf SMA eingeführt werden, ist davon auszugehen, dass die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur gezielten SMA-Therapie zunehmend bereits präsymptomatisch eingesetzt werden. Damit verbunden wäre eine abnehmende Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III, die nicht mit solchen Wirkstoffen, sondern mit BSC behandelt wurden oder werden. Es erscheint daher sinnvoll, dass der Vergleich mit BSC auch für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III nicht im Fokus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung steht. Es wird daher empfohlen, Auswertungen zur Fragestellung 2 primär zum Vergleich mit Nusinersen und daher sowohl mit als auch ohne Einschluss der mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten durchzuführen.

Zwischenanalysen

Bei der SMA handelt es sich aus mehreren Gründen aktuell um ein sehr dynamisches Therapiegebiet. Dazu gehört die erst kürzlich erfolgte Zulassung zielgerichteter Therapien, aber auch die nationale und internationale Diskussion über die Einführung eines Neugeborenen-Screenings der SMA. Letztere wird potenziell den Therapiebeginn deutlich vorverlagern. Und potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Wie in den vorhergehenden Abschnitten in Tabelle 6 und Tabelle 8 gezeigt, ist zudem das Wissen um die Effekte von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen begrenzt.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bedeutet dies, dass diese auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren sollte. Dazu könnten insbesondere eine Anpassung der notwendigen Fallzahl oder eine Anpassung der notwendigen Beobachtungsdauer gehören.

Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.4.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.4.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde im Rahmen des ersten Verfahrens zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in 2 PICOs ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Onasemnogen-Abeparvovec, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu generieren (siehe Abschnitt 5.3.1). Ursache dafür ist vermutlich die unterschiedliche Fragestellung von Zulassung und Nutzenbewertung. Bei dieser Einschätzung ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zu dem von den Zulassungsbehörden beauftragten Register nicht ausreichend waren, um die für die Zulassungsbehörden erhobenen Daten zu beurteilen. Die in der Literatur verfügbare Information zu diesem Register (RESTORE [15]), legt allerdings nahe, dass die Daten aus dem Register die Fragestellungen der Nutzenbewertung in der derzeit geplanten Form nicht ausreichend adressieren können (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2).

Ein wichtiges Instrument für anwendungsbegleitende Datenerhebungen sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen die Register und die erhobenen Daten bestimmte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Die Identifizierung und Bewertung vorhandener SMA-Register ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieses Berichts. Nach der Identifizierung von potenziell relevanten Registern wurde Kontakt mit den Registerbetreibern aufgenommen, um detaillierte Informationen für die Bewertung der Register abzufragen. Diese Informationen wurden von den Betreibern des TREAT-NMD SMA Registers und des SMARtCARE-Registers bereitgestellt. Diese Informationen haben wesentlich zur Bewertung der Register beigetragen. Es ist deshalb bedauerlich, dass die Verantwortlichen für das RESTORE Register trotz Nachfrage die angefragten Informationen zu dem Register nicht zur Verfügung gestellt haben. Gemäß Angaben in ClinicalTrials.gov lag die Verantwortung bis zum 15.09.2020 bei UBC/AveXis, ab dem 16.09.2020 bei Novartis Gene Therapies [10]. Diese Informationslücke konnte auch nicht aus öffentlich verfügbaren Unterlagen geschlossen werden, da für das RESTORE-Register auch 2 Jahre nach Beginn der Studie (Studienbeginn laut ClinicalTrials.gov September 2018 [10]) kein Registerprotokoll öffentlich verfügbar ist.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall kann die notwendige Fallzahl nur

näherungsweise angegeben werden, weil robuste Daten fehlen, die die Grundlage für eine Fallzahlschätzung bilden könnten. Dabei ist insbesondere relevant, dass für Teile der Patientenpopulation (z. B. für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II oder III) sowohl für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Nusinersen nur sehr wenig Daten zur Verfügung stehen. Es wird deshalb notwendig sein, im Verlauf der Datenerhebung zu überprüfen, ob sich aus den dann verfügbaren Informationen Anpassungen der Datenerhebung ergeben, z. B. in der notwendigen Fallzahl oder der Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten. Eine derartige Überprüfung sehen die gesetzlichen Regelungen auch vor.

7 Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 9: PICO Patientengruppe a) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens sowie ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Tabelle 10: PICO Patientengruppe b) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens
I(ntervention)	Onasemnogen-Abeparvovec
C(omparator)	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle Morbidity <ul style="list-style-type: none"> ▪ motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patient und der notwendigen Fallzahl
 - Beobachtung der erreichbaren motorischen Entwicklung: bis Monat 36
 - Beobachtung der Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung: bis Monat 60
 - Fallzahl: orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunkts Mortalität / dauerhafte Beatmung (etwa 500 Patientinnen und Patienten)
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und der notwendigen Fallzahl

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung; ggf. Anpassung der Planung
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder (gemäß Abschnitt 5.4.3)

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Rapid Report; Auftrag A19-43; Version 1.1 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 863). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens; Onasemnogene abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie [online]. [Zugriff: 15.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4414/>.
5. European Medicines Agency. Zolgensma: European public assessment report [online]. 26.03.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. European Medicines Agency. Summary of risk management plan for Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) [online]. 27.05.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
7. Food and Drug Administration. Zolgensma: application number 125694/0; BLA clinical review memorandum [online]. 23.05.2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/128116/download>.
8. Food and Drug Administration. Zolgensma: application number 125694/0; pharmacovigilance plan review memorandum [online]. 01.06.2019 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/128116/download>.
9. AveXis. Gene replacement therapy clinical trial for participants with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>.
10. AveXis. Registry of patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.09.2020 [Zugriff: 20.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157>.
11. AveXis. Single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.03.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289>.

12. AveXis. Pre-symptomatic study of intravenous onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy (SMA) for patients with multiple copies of SMN2 (SPR1NT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.05.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>.
13. AveXis. Long-term follow-up study for patients from AVXS-101-CL-101 (START) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977>.
14. AveXis. Long-term follow-up study of patients receiving onasemnogene abeparvovec-xioi: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042025>.
15. Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F et al. RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy; rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2): 145-152.
16. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D et al. SMARtCARE: a platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 18.
17. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163.
18. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 152.
19. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017; 264(7): 1465-1473.
20. TREAT-NMD. Core dataset for spinal muscular atrophy (SMA) [online]. [Zugriff: 27.7.2020]. URL: <https://treat-nmd.org/patient-registries/treat-nmd-core-datasets/sma-core-dataset/>.
21. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27.
22. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER, Griffith LE, Craig C, Saliba M et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105.
23. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95(S450): 86-95.

24. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
25. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36.
26. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052.
27. Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061.
28. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources; the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report; part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073.
29. Harrell FE Jr. Regression modelling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer; 2001.
30. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379.
31. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657.
32. Biogen. A study of nusinersen among participants with spinal muscular atrophy who received onasemnogene abeparvovec-xioi: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 27.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04488133>.
33. Northwell Health. Effect of nusinersen on adults with spinal muscular atrophy: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 28.02.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878030>.
34. NYU Langone Health. Pulmonary function test changes and respiratory muscle strength trends in spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatments: study details [online]. In: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 07.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050852>.

35. Biogen. Non-interventional, postmarketing surveillance study of nusinersen sodium injection (PANDA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419233>.
36. Biogen. Observational, postmarketing surveillance study of spinraza injection (nusinersen sodium): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.06.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317794>.
37. Biogen. 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): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052791>.
38. Biogen. A study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) delivered to infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy (NURTURE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.12.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553>.
39. Biogen. An open-label safety, tolerability and dose-range finding study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703988>.
40. Biogen. An open-label safety, tolerability and dose-range finding study of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703988>.
41. Biogen. An open-label safety and tolerability study of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy WHO previously participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780246>.
42. Biogen. A study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839656>.
43. Biogen. A study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (SMA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01839656>.
44. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in participants with later-onset spinal muscular atrophy (SMA) (CHERISH): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>.

45. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in participants with later-onset spinal muscular atrophy (SMA) (CHERISH): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02292537>.
46. Biogen. Expanded access program (EAP) for nusinersen in participants with infantile-onset (Consistent With Type 1) spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109>.
47. Biogen. Study of nusinersen (BIIB058) in participants with spinal muscular atrophy (DEVOTE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566>.
48. Biogen. A study for participants with spinal muscular atrophy (SMA) WHO previously participated in nusinersen (ISIS 396443) investigational studies: (SHINE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.04.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>.
49. Biogen. A study to assess the safety and tolerability of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA): (EMBRACE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759>.
50. Biogen. A study to assess the safety and tolerability of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA): (EMBRACE); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02462759>.
51. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>.
52. Biogen. A study to assess the efficacy and safety of nusinersen (ISIS 396443) in infants with spinal muscular atrophy (ENDEAR): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074>.
53. Washington University School of Medicine. Spinraza in adult spinal muscular atrophy (SAS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.08.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709784>.
54. Biogen. An open-label safety, tolerability, and dose-range finding study of nusinersen (ISIS 396443) in participants with spinal muscular atrophy (SMA) (SMNRx): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.04.2017 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494701>.

55. Hospital Israelita Albert Einstein. Characterization of the clinical-epidemiological profile of patients with SMA5q types II and III: observational study; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04404764>.
56. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Monitoring to the evolution of motor function in SMA type II adults patients treated with Spinraza (SMAII): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.11.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04159987>.
57. Ohio State University. Motor unit number estimation (MUNE) in adults with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2019 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139343>.
58. Hoffmann-La Roche. A study of risdiplam (RO7034067) in adult and pediatric participants with spinal muscular atrophy (Jewelfish): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.07.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>.
59. Institut de Myologie. European registry of patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2018 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03339830>.
60. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French register of patients with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2020 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177134>.

Anhang A – Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken**1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 27, 2020>

#	Searches
1	exp Muscular Atrophy, Spinal/
2	spinal muscular atroph*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Registries/
5	regist*.ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6

Anhang B – Rückmeldungen der Registerbetreiber

B.1 – Rückmeldung zum RESTORE-Register

Für das RESTORE-Register liegt trotz Nachfrage keine Rückmeldung vor.

B.2 – Rückmeldung zum SMArtCARE-Register

Nachfolgend ist der zum SMArtCARE übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt.

Teil 1: Dateninhalte des Registers

1. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Aktuell erfolgt die Dateneingabe ausschließlich durch die Behandlungszentren. Geplant ist ein Patientenportal mit dem Die Patienten direkt auf eine Auswahl ihrer eigenen Daten zugreifen können (Leserecht) und Fragebogen eingestellt werden können, die dann direkt von PatientInnen bzw. Angehörigen online ausgefüllt werden können. Hierzu liegt bereits eine Testversion vor, die noch 2020 live gehen wird.

2. Welche Daten zum genetischen Befund sind im Register dokumentiert (z. B. genetisches Bestimmungsverfahren, Datum, SMA-Typ, Anzahl SMN2-Kopien, Technik zur Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien)?

Mutationstyp in SMN1, SMN2 Kopienzahl, Datum des genetischen Befundes, Name des genetischen Institutes, Technik zur Bestimmung der SMN2 Kopienzahl

Ggf. Verweis auf Dokument: Excel Datei DataDictionary (Blatt: Registration_Baseline, Zeilen 18-26)

3. Anhand welcher Parameter wird im Register der Zustandsverlauf der Patienten bestimmt (z. B. motorische Entwicklung, Atmungs- und Ernährungssituation)?

Die Anwendung der verschiedenen Parameter ist abhängig vom Alter, Funktionszustand und ggf. Therapie der Patienten. Es gibt Empfehlungen zu Zeitintervallen und Parametern für die Behandlungszentren. Die Datenbank schlägt entsprechend dieser Logarithmen das nächste Visitendatum sowie die empfohlenen Parameter vor. Zeitintervalle und Instrumente sind bei den Therapien (Nusinersen, Zolgensma, Risdiplam) weitgehend identisch, so dass ein möglicher Vergleich erleichtert wird.

Motorischen Entwicklung: WHO motorische Meilensteine, HINE-2, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6-MWT

Atmungssituation: Lungenfunktionsprüfung, Verwendung einer Atemunterstützung, Art der Atemunterstützung, Dauer der Anwendung, Art des Sekretmanagement

Ernährungssituation: Gewicht, Notwendigkeit einer Sondenernährung, Frage nach Schwierigkeiten beim Schlucken oder Kaue

Verweis auf Dokument: Empfehlungen zu Untersuchungen siehe PDF-Datei: SMArtCARE_Uebersicht_Verlaufbeobachtung_SMArtCARE_V5.0_20200812, Details siehe DataDictionary (insbesondere Blatt Medical assessment)

4. Welche Informationen werden zum Kriterium „Beatmung“ genau erhoben? Adressieren Sie dabei insbesondere die Aspekte Zeitpunkt und Art der Beatmung, lokale Behandlungsmöglichkeiten, lokale Entscheidungskriterien für eine Beatmung.

Art der Atemunterstützung, Start-/Enddatum der Beatmung, Beatmungstunden, Häufigkeit der Anwendung (täglich, gelegentlich, nur bei akuter Infektion), Zeitpunkt der Anwendung, Sekretmanagement. Eine standardisierte Erfassung der Entscheidungskriterien für/gegen eine Beatmung erscheint uns nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig, da oft von einer subjektiven klinischen Beurteilung abhängig.

Verweis auf Dokument: Details siehe DataDictionary (Blatt Medical assessment, Zeilen 7-33)

5. Welche standardisierten Verfahren bzw. Messinstrumente/Skalen setzen Sie für die klinische Verlaufsdokumentation von SMA-Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ein?

Siehe Antwort zu Frage 3. Die Auswahl der Messinstrumente ist nicht direkt abhängig vom SMA Typ oder der SMN2-Kopienzahl, sondern vom Alter und Funktionszustand. Für die einzelnen Messinstrumente werden nicht nur die Total Scores sondern alle Items erfasst.

CHOP-INTEND score (Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)

HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)

HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)

HINE Section 2 score (Hammersmith Infant Neurological Examination)

Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Bitte nennen Sie ggf. weitere validierte Messinstrumente, die im Rahmen des Registers für die Verlaufsdokumentation **bei den oben genannten Zielgruppen** zum Einsatz kommen:

RULM, 6-MWT, Neurophysiologie (optional, nur an einigen Zentren)

Verweis auf Dokument: DataDictionary

6. Welche standardisierten Messinstrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzen Sie als Fremdbewertung (betroffene Kinder) bzw. als Selbstbewertung (Eltern/pflegende Angehörige) ein?

Es besteht noch kein eindeutiger Konsens, welche Instrumente zur Lebensqualität (Fremd- und Selbstbewertung) bei der SMA valide und sensitiv sind. Bisher Erfahrungen in klinischen Studien sind

sehr heterogen. Das Lenkungsgremium hat deshalb diesbezüglich noch kein Instrument empfohlen. Aktuell wird die Anwendung des von der Firma Roche entwickelten SMAIS Tests diskutiert.

Bisher fragen wir Patienten bzw. Angehörige nur nach „Allgemeinem Zustand“, „motorischer Funktion und respiratorischer Funktion. Verbesserung oder Verschlechterung können auf einer 5-Punkte Skala angegeben werden. Bezugszeitrahmen ist im ersten Lebensjahr 3 Monate, bis 12 Jahre 6 Monate und über 12 Jahren 1 Jahr.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Medical Assessment, Zeilen 181-190)

7. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Anzahl SMN2 Kopien, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Krankheitsdauer, SMN2 Kopienzahl, Begleiterkrankungen, Körpergewicht, Skoliose, Operation der Wirbelsäule, Kontrakturen, beste erreichte motorische Funktion (vor Therapiebeginn) u.a.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Baseline und Medical Assessment)

8. Für die Nachvollziehbarkeit von Auswertungen durch Dritte (z. B. den G-BA)

- sind nur aggregierte Ergebnisdaten vorgesehen
- sind patientenbezogen individuelle (anonymisierte) Datensätze verfügbar, und zwar unter folgenden Bedingungen (bitte kurz erläutern):

SMArtCARE ist ein krankheitsspezifisches Register. Die Finanzierung erfolgt bisher durch die pharmazeutische Industrie. Das SMArtCARE Netzwerk hat dabei die volle Datenhoheit. Für alle statistischen Analysen muss vorher ein finalisierter SAP durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Erst danach werden die Analysen durchgeführt. Es ist Ziel des akademischen Netzwerks, die Analysen möglichst selber durchzuführen. Es ist nicht vorgesehen, z.B. Daten an pharmazeutische Unternehmen weiterzugeben, die dann eigene Analysen ohne Absprache durchführen. Es ist denkbar, dass gemeinsame Analysen mit anderen Registern (z.B. international) wissenschaftlich sinnvoll sind. Auch in diesem Fall muss ein SAP vorher durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Eine Weitergabe von anonymisierten Daten ist grundsätzlich denkbar und durch die Einverständnis der Patienten und das Ethikvotum abgedeckt, müsste im Einzelfall aber im Detail abgesprochen und durch das Lenkungsgremium genehmigt werden.

Teil 2: Qualität

9. Existiert für Ihr SMA-Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines „Registerprotokolls“

nein ja ja, als Anlage beigefügt

Verweis auf Dokument: SMARtCARE_Registry_protocol_Vers1.3_20180511.pdf

10. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem SMA-Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

nein ja

11. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

nein ja ja, als Anlage beigefügt

12. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein ja

Das Netzwerk führt in der Regel viermal jährlich Workshops für Physiotherapeuten, Ärzte und Studienkoordinatoren durch mit Schulung in den Outcome Measure, Dateneingabe etc. Siehe auch www.smartcare.de unter Fortbildungen. In 2020 wurde auf Webinare umgestellt.

13. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

nein ja

Einziges Einschlusskriterium ist eine genetisch gesicherte 5q SMA sowie das vorliegende Einverständnis zur Teilnahme.

14. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja teilweise

Die elektronischen Case Report Forms beinhaltet verschiedene direkte Datenprüfungen. Es werden Formate und Gültigkeitsbereiche direkt bei der Eingabe geprüft. Es sind Pflichtfelder und Datenformate für die Eingabe definiert. Zusätzlich gibt es einfache (Cross-)Checks die direkt im System während der Dateneingabe Warnungen ausgeben. Je Dateneingabe und -änderung ist personenbezogen nachvollziehbar.

Die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität erfolgt teilweise mittels Plausibilität-Checks. Die zu implementierenden Checks (in SAS programmiert) werden zuvor in einem Queryplan festgelegt. Die sich aus den Plausibilität-Checks ergebenden Queries

(Nachfragen/Rückfragen) werden an den Zentren zur Überprüfung der Datenangaben geschickt. Queries werden direkt durch die Änderung der Daten, beantwortet.

Eine Source Data Verification wird bisher nicht durchgeführt, weil dafür kein Budget zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu einer AMG-Studie sind die Studienzentren auch nicht zu einer kompletten Archivierung aller Source Data verpflichtet. Von daher wäre zu überlegen, wie ggf. eine Qualitätskontrolle an den Zentren ggf. aussehen könnte. Falls erforderlich wäre es auch denkbar, innerhalb von SMARTCARE an einer Subpopulation eine klinische Studie durchzuführen.

Verweis auf Dokument: Definitionen von Datenfelder und Eingabeoptionen im DataDictionary.

15. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Bisher hat kein projektspezifisches Audit stattgefunden. Das Datenmanagement und IT für SMARTCARE werden vom Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Der Bereich wurde vom European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) als Datamanagement Zentrum zertifiziert. Details zum Zertifizierungsstandard finden sich unter <https://ecrin.org/data-certification-standards>.

16. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Die Prozesse im Datenmanagement und der biometrischen Auswertungen werden über ein QM System und Standard Operating Procedures gesteuert. Projektspezifische Änderungen werden dokumentiert. Alle Dokumente werden mit einer Versionsnummer und Datum versehen.

17. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Siehe auch Frage 8. Das SMARTCARE Register wird von pharmazeutischen Unternehmen gefördert, weil eine öffentliche Förderung nicht möglich war. Bisher ist Biogen einziger Förderer. Es gab gemeinsame Konferenzen mit Biogen, Avexis/Novartis und Roche. Eine gemeinsame Förderung wurden von allen dreien zugesagt. Mit Avexis laufen bereits konkrete Vertragsverhandlungen. Die teilnehmenden Zentren erhalten eine Aufwandsentschädigung pro dokumentierter Visite. Die Vergütung ist unabhängig von einer möglichen Therapie. Datenhoheit liegt beim SMARTCARE Netzwerk. Statistische Analysepläne werden von dem Institut für Medizinische Biometrie in Freiburg erstellt. Alles SAPs müssen vom Lenkungsgremium genehmigt Ein Datentransfer an pharmazeutische Unternehmen ist nicht vorgesehen, außer wenn dies zu regulatorischen Zwecken erforderlich ist und dann auch nur für diese verwendet wird. Gemeinsame wissenschaftliche Analysen mit Registern in anderen Ländern sind angedacht. Auch hier muss das Projekt und der SAP jeweils vorher vom Lenkungsgremium genehmigt werden. Teilnehmer des Netzwerks können Projekte und Analysen vorschlagen, die dann vom Lenkungsgremium diskutiert werden.

18. Ist die Finanzierung Ihres SMA-Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

19. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine

kurze Erläuterung:

Verweis auf Dokument: DataDictionary

20. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine

Für Nusinersen werden keine Dosierungen erfragt, weil es sich um eine Standarddosis handelt (12 mg pro Applikation). Therapie mit Zolgensma und Risdiplam sind noch nicht im DataDictionary enthalten. Es gibt aber bereits Papier CRFs, die aktuell in der Datenbank programmiert werden.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Nusinersen), PDF Versionen der CRFs für Zolgensma

21. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten systematisch erfasst einschließlich spezifischer unerwünschter Ereignisse von Therapien mit Nusinersen und Onasemnogen Abeparvovec / Dexamethason?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze

Erläuterung:

Bei jeder dokumentierten Visite wird aktiv nach unerwünschten Ereignissen gefragt.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Adverse Event, CRFs für Zolgensma)

22. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

23. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Kodierungen

24. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres SMA-Patientenregisters benötigte Auswertungen aktueller Daten bzw. anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

Innerhalb von ca. 2 Monaten

- 25. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?**

nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Erhebungszeitpunkte können beliebig festgelegt werden, da das Datum der Visite flexibel ist. Zusätzliche Erhebungsinstrumente können hinzugefügt werden. Dies ist sehr zeitnah über ein Papier CRF möglich (aktuell bereits für Zolgensma). Die technische Umsetzung im eCRF benötigt etwas länger, die Übertragung vom Papier CRF in die Datenbank, kann dann später erfolgen.

Zu beachten ist allerdings, dass es sich bisher um eine nicht-interventionelle Sammlung von Real-World Daten handelt. Somit werden nur Daten der klinischen Routine erfasst. Es ist also bei jedem neuen Instrument zu prüfen, ob es sich um klinische Routine handelt oder ob die Grenze zu einer interventionellen Studie überschritten wird. Dafür wäre ggf. eine Erweiterung des Einverständnisses und des Ethikvotums erforderlich.

und mit folgender Frist:

 Papier CRF 1 Monat, eCRF 4 Monate, Ethikvotum und Einverständnis 12 Monate

- 26. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?**

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Fast alle pädiatrischen neuromuskulären Zentren beteiligen sich an dem Register. Es besteht ein hohes wissenschaftliches und klinisches Interesse an der Generierung weiterer Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Falls über einen längeren Zeitraum keine Daten eingetragen werden, wird der Grund erfragt (siehe CRF EndofDataCollection).

Die Aufwandsentschädigung für die Zentren ist ein weiterer Anreiz zur regelmäßigen Dokumentation. Die Empfehlungen zur Evaluation und die CRFs sind hilfreiche Instrumente für die klinische Routine.

- 27. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens entstehen?**

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Gerade in den pädiatrischen Zentren ist die standardisierte Therapieevaluation an den neuromuskulären Zentren meist Teil der klinischen Routine.

28. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für diese zuvor beschriebene Teilgruppe von Kindern mit SMA?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Durch die regelmäßigen Trainings sind die Physiotherapeuten gut ausgebildet. Motorische Meilensteine sind sicher robuster als exakte CHOP-INTEND Scores. Wir planen die Einführung einer Zertifizierung für Evaluatoren. Dann könnte ggf. auch danach gefiltert werden, um nur Daten von zertifizierten Personen zu nutzen.

29. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Kinder mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Siehe Antwort zu 28.

30. Bestehen unter Qualitätsgesichtspunkten in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren oder der Gruppe der eingebenden Personen (Ärzte, Patienten/Eltern)?

nein ja

Teil 3: Registrierte Patienten

31. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens enthalten und wenn ja, wie viele?

nein ja, und zwar _____ (Anzahl), erfasst seit dem Jahr _____

Datenexport 1. Juli 2020 (registrierte Patienten n=654):

130 Patienten mit SMA Typ 1, davon 115 mit bis zu 3 SMN2 Kopien

382 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 267 nicht SMA Typ 1

Es ist ein weiterer Anstieg zu erwarten, weil noch nicht alle auf Papier CRF dokumentierten Patienten an den Zentren in die Datenbank eingegeben wurden. So sind beispielsweise in den letzten zwei Monaten (07-08/2020) etwa 100 zusätzliche Patienten eingetragen worden.

32. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Kinder aus Deutschland mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Betreuung dieser Patienten ist zentralisiert und erfolgt überwiegend an den teilnehmenden Kliniken. Laut Auskunft der Zentren und eigenen Erfahrungen ist Anzahl der Patienten, die eine Studienteilnahme verweigern gering.

33. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens enthalten, die keine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec erhalten haben?

nein ja, und zwar ungefähr _____ (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein ja

34. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Über das Datenmanagement ist es möglich einen Patienten von einem Zentrum zu einem anderen zu transferieren, wenn der Patient zustimmt. Getrennt von den klinischen Daten werden in verschlüsselter Form identifizierenden Daten gesammelt. Diese sind für das Datenmanagement nicht zugänglich, können zur Generierung sogenannter „unique identifier“ genutzt werden, um Duplikate zuverlässig zu erkennen.

Teil 4: Registerindividuelle Fragen

35. Ist für das Register geplant, künftig standardisierte Instrumente zur Selbst- und Fremdbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder

und / oder der Eltern und pflegenden Angehörigen einzusetzen? Falls zutreffend, welche Instrumente/Skalen sind das?

Siehe Frage 6. Es werden gerade die technischen Voraussetzungen geschaffen, um online Fragebogen direkt von Patienten ausfüllen zu lassen. Wir erwarten uns davon eine bessere Compliance, weil die Zentren die Fragebogen nicht aushändigen und in die Datenbank übertragen müssen.

36. Wie ist der Stand der Kooperation mit dem internationalen SMA-Patientenregister RESTORE, die die Träger dieses Registers laut Publikationen beabsichtigen?

Prof. Kirschner ist auch Mitglied in dem Steering Committee des RESTORE Registers. Hierbei handelt es sich um ein internationales, krankheitsspezifisches SMA Register. Das Register wird durch Avexis/Novartis betrieben. Primäre Studienzentren befinden sich bisher vor allem in den USA. In den europäischen Ländern ist eine Zusammenarbeit mit bestehenden Registern geplant. Eine direkte Rekrutierung von Patienten in das RESTORE Register ist für Deutschland aktuell nicht vorgesehen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen, ist eine internationale Zusammenarbeit der verschiedenen Register aus wissenschaftlichen Gründen in Zukunft vermutlich sinnvoll. Die Art der Zusammenarbeit wurde in den letzten Monaten in bilateralen Gesprächen konkretisiert. Es ist nicht vorgesehen, dass SMARtCARE Daten exportiert und in das RESTORE Register importiert werden. Vielmehr ist es denkbar, Daten aus den beiden und ggf. anderen Registern zu exportieren und gesammelt zu analysieren. Dafür ist aber jeweils ein Projektplan mit einem SAP erforderlich, der vorab von dem SMARtCARE Lenkungsgremium genehmigt werden muss.

B.3 – Rückmeldung zum TREAT-NMD SMA Global Registry

Nachfolgend ist der zum TREAT-NMD SMA Global Registry übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt. Separate Angaben zum Deutschen SMA-Register, München, liegen trotz Nachfrage nicht vor.

Part 1: Data included in the registry

1. Who enters data into the registry? (multiple answer possible)

Patient/relative Doctor/therapist Documentation assistant

If you ticked more than one answer, please provide a short explanation:

Due to the federated nature of the TREAT-NMD Global Registry Network for SMA there are a variety of different data entry models. The main types are clinician-entered, patient-entered, or patient-entered and clinician-verified. In some registries, the clinician-reported data is entered by a Registry Curator or data entry person, following review of clinical notes.

2. Which data on genetic findings are documented in the registry (e.g. genetic identification procedure, date, SMA type, technique applied to determine number of SMN2 copies, number of SMN2 copies)?

The following are all included in our v1 SMA dataset, implemented in 2018 and now collected by the majority of our affiliated registries:

- Method, date and location of genetic testing
- SMN1 mutation name, testing method
- SMN2 copy number and testing method

The following are proposed to be specified in v2 (*to be confirmed at the end of September, registries already collecting v1 will be asked to implement applicable changes within 6 months*):

- SMN1 variant (incl HGVS)
- SMN1 testing method
- SMN2 copy number
- SMN2 copy number testing method
- SMN2 variant c.859G>C
- SMN2 variant c.859G>C testing method

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 4 (Genetic Diagnosis) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Genetics>

3. Which parameters are used in the registry to determine the patients' course of disease (e.g. motor development, respiratory and nutritional status)?

In v1 and v2 we include groups of data items relating to; clinical observations, scoliosis, motor function, wheelchair use, nutrition, pulmonary function, allopathic drug usage, hospitalisations and comorbidities, at least one validated motor outcome measure per patient (in clinician-reported registries), and patient-reported outcome measures. We also know whether there are any electrophysiology/biomarker data available for each registry (CMAP/DEXA/muscle imaging), although we do not collect those data as part of the core dataset.

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/overview>

4. Please specify in detail the information collected on the criterion "ventilation". Please address in particular the aspects of time of initiation and type of ventilation, local treatment options, and local decision criteria for ventilation.

We collect the following information, for both invasive and non-invasive ventilation:

- Ventilation status (e.g. previously, currently, never)
- Duration (e.g. part-time / full-time)
- We do not collect (in the core dataset) information on local treatment options or local decision criteria

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 10 (Pulmonary Function): https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Pulmonary%20function>

5. Which standardized procedures or measurement tools/scales do you use to document the course of disease in **patients with clinically diagnosed SMA type 1 or with up to 3 copies of the SMN2 gene?**

- CHOP-INTEND score (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)
- HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)
- HINE score (Hammersmith Infant Neurological Examination), Section 2
- Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Do you use any other standardized procedures or measurement tools/scales to document the course of disease **in the target groups named above**?

Section 7 (Motor Function) is mandatory for every patient in every registry, regardless of data entry model, SMA type, or SMN2 copy number. This section aims to capture a basic indication of motor function that is comparable across the entire cohort, regardless of issues such as access to physiotherapists, and is based on validated individual items from WHO and RULM.

In addition to this, clinician-reported registries must collect a minimum of one validated motor outcome measure per patient, per visit. Selection of the appropriate validated motor measure for any given patient is at the discretion of the registry and/or centre and/or treating physician. Scores and dates for any validated measure can be reported into the global registry.

It is feasible that in future, as the consensus on the most appropriate motor outcome measures grows, TREAT-NMD will look to select a small group of core motor scales which all registries will be required to collect, but in the current landscape this is not feasible. However, a recent report (July 2020) based on n10 of the n12 pilot registries and all n8 year 1 registries shows that there is already a natural emerging consensus across the registries, with the most commonly collected being CHOP-INTEND, HFMS, RULM, and 6MWT. I have asked the project funders for permission to share this full report with you.

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 7 (Motor Function) and Section 14 (Motor Measures): https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Motor%20function> and <https://sma.treat-nmd.org/items/Motor%20measures>

6. Which standardized measurement tools for determining health-related quality of life do you use as a third-party assessment (affected children) or a self-assessment (parents/other carers)?

Currently there is no quality of life assessment in the core dataset. Some registries collect this locally (various tools) but we do not collect it centrally.

For patient-reported outcome measures, as a mandatory minimum across all registries we collect:

- Patient Global Impression of Severity (PGI-S) at baseline
- Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) at follow-up

In addition to this, all registries are encouraged to collect a validated patient-reported outcome measure for each patient.

Reference to document, if applicable:

For PGI-S and PGI-I: <https://www.fda.gov/media/125041/download>

7. Which data do you collect in the registry as potential "confounders" (e.g. duration of disease, indicators of disease severity, number of SMN2 copies, comorbidity) in order to be able to address the impact of bias in analyses (e.g. of treatment comparisons)?

We collect all of the examples listed above, but I'm not sure what else would be classed as a confounder. The full datasets are available below for your reference.

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

8. Information for third parties (e.g. the G-BA) with regard to the reproducibility of the analysis:

only aggregate results data are planned

(anonymized) individual patient data sets are available under the following conditions (please briefly explain): we are looking ahead to potentially working with individual level data in the future but this is not currently offered.

Part 2: Quality

9. Is a detailed description available for your registry in terms of a "registry protocol"?

no

yes

yes, see attachment

The individual registries that comprise the TREAT-NMD Global SMA Registry network will have their own registry protocols. The Global Registry is not a 'Study' as such so has not needed a core protocol before now. However, looking ahead to postmarketing and the development of our own Registry Platform for collecting and analysing data, we will be developing a core protocol upon which individual PMS study protocols can be based. The Global Registry Network is governed by the TREAT-NMD Global Data systems Oversight Committee (TGDOC) and all member registries agree to abide by our Charter and Standard Operating Procedure documents.

10. Are precise definitions and operationalizations available for the exposures, clinical events, outcomes and confounders for which you collect data in your registry?

no

yes

Reference to document, if applicable:

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

11. Is an up-to-date data set description and/or a coding manual available for your registry?

- no yes yes, see attachment

For v1: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/12/uncategorized-2019.12.13_TREAT-NMD-SMA-Dataset-Manual-v1.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/>

12. Do you conduct training on how to collect and record data for your registry?

- no yes

We provide an annual SMA dataset workshop for registry curators

13. Are there clearly defined inclusion and exclusion criteria for the registered patients?

- no yes

Genetic diagnosis of 5q SMA

14. Have you implemented measures in the registry to ensure the accuracy of the data and to provide information on error rates (e.g. through source data verification, internal and external audits, IT-based checks [e.g. cross-reference checks])?

- no yes partially

Reference to document, if applicable:

15. If you answered "yes" or "partially" to the previous question, could you briefly outline the main results of these checks?

This is complex for us as a federated hub/spoke model, as we have no direct control over the primary data collection activities. The way we work will also change dramatically over the coming years, to align with the emerging requirements of the SMA landscape. However, to try and summarise:

- We do not currently conduct any checks or audits at local registry level, although this may become necessary in the future.
- The v2 dataset specification includes validation rules for the registries to implement locally, and additional implementation notes where needed.
- We are currently building a dual-purpose registry platform:
 1. For member registries to use as their data collection tool if required
 2. To house a central data warehouse (CDW) for TREAT-NMD to collect/analyse data

- The data collection forms on the platform will comply with the core dataset and will have all the necessary validation rules built in. In addition to this, automated soft-checks will be based on expected values or ranges. Data checks and validation will happen on multiple levels:
 1. At the point of data entry (for registries using the platform)
 2. When the local curator submits to the CDW
 3. After the data is received in the CDW
- These rules and processes are still under development

Reference to document, if applicable:

16. Are changes in processes and definitions systematically documented in your registry (“documentation trail”)?

no

yes

partially

Changes to the dataset (including definitions) are systematically documented. Any changes to processes for Global Registry Enquiries are documented in updates to the TGDOC Charter or SOPs.

Reference to document, if applicable:

The latest version of the TGDOC Charter is in the final approval stages and will be uploaded to the TREAT-NMD website in the coming days.

17. How is the scientific independence of the registry ensured?

All member registries must have ethical approval to share data with the TREAT-NMD global registry, and industry is not permitted to be represented in TGDOC governance. All registries must sign a CDA and will soon also be asked to submit a Declaration of Interest form in case of any potential conflicts. When an enquiry is received from any third party into the data in the global registry, it must first be approved by the TGDOC membership (by vote) to ensure it is an appropriate use of data, in line with the aims of the global registry, and in the best interests of the patients. The global registry does not receive any core funding, from industry nor any other source. It is self-financing using income generated from the registry enquiries mentioned above.

Reference to document, if applicable:

18. Is the funding of your registry secured in the medium term (4-6 years)?

no

yes

unclear

Each member registry is funded in their own way. Coordination of the Global Registry Network is self-sufficient, any income made from Registry Enquiries is reinvested into the network and used for training and development needs.

19. Do you use exact dates for patients, diseases and events in the registry data sets?

no

yes

partially (please briefly explain):

Registries are encouraged to collect full dates (where necessary) for local use, however TREAT-NMD will only ever collect partial dates (MM-YYYY) centrally.

Reference to document, if applicable:

20. Does the registry contain detailed information on drug therapy (active substance, dose, dose change, including dates)?

no

yes

partially (please briefly explain):

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 11 (Therapies and Medications) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Therapies>

21. Are adverse events in patients recorded systematically, including specific adverse events related to treatment with nusinersen and onasemnogene abeparvovec/dexamethasone?

no

yes

partially (please briefly explain):

For each acute hospitalisation or comorbidity reported, we ask 'Was this also classed as an SAE in relation to a DMT for SMA?' If so, registries must record the DMT to which that SAE was related (onasemnogene abeparvovec, nusinersen, risdiplam)

Reference to document, if applicable:

For v1: See Section 12 (Hospitalisations and Comorbidities) https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/SMA-Full_Expanded_SMA_Core_Dataset.pdf

For v2: <https://sma.treat-nmd.org/items/Hospitalisations>

22. Are adverse events recorded using the standard terminology MedDRA?

no yes - partially

In v1: Reason for acute hospitalisation is recorded using MedDRA and comorbidities are recorded using ICD-10 (and these are then linked to SAEs, see q21 above)

In v2: Reason for acute hospitalisation and comorbidities can both be recorded using either MedDRA, ICD-10 or ICD-11

23. Do you collect data on the comorbidities of registered patients?

no yes yes, with ICD 10 codes

24. In the current structure of your registry, how quickly can the required analyses of data or anonymized individual patient data sets be made available for analysis by third parties?

Within ___ months

We cannot currently provide individual patient data sets. We can conduct internal analysis on aggregate data and provide a report for third parties. The length of time taken will depend on the complexity of the data requirements but can usually be completed within 12 weeks of contract execution.

25. Does your registry have the technical and organizational flexibility to implement data set expansions (e.g. additional data collection dates and/or additional measurement tools for specific analysis purposes) within a shorter period of time?

no yes yes, under certain conditions (please briefly explain):

For permanent expansions to the core dataset: we have a formal revision plan in place to review and implement requests; including at short notice if urgent.

For one-off data enquiries: Additional data items may be included in a specific data enquiry into the Global Registry Network for SMA, however we cannot guarantee the number of registries that collect any non-core dataset items.

For post-marketing studies: This could be discussed, if there was a requirement for some additional data capture by a sub-set of registries for the duration of a particular study. However, we cannot of course speak for the individual registries themselves in terms of feasibility of a given item.

If yes, within ___ months

26. How do you rate the completeness of the data on children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene in terms of losses to follow-up or dropouts?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain:

Not possible for TREAT-NMD to answer. We do not monitor dropouts or LTFU centrally as we currently only collect aggregate data.

27. How do you rate the completeness of the individual data sets generated at each data collection time for children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain:

Not possible for TREAT-NMD to answer. This will vary significantly from registry to registry. As a federated hub/spoke model we have no direct control over the primary data collection processes, nor access to the data.

28. How do you rate the accuracy of the data collected for the subgroup of children with SMA described above?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain your opinion:

Not possible for TREAT-NMD to answer. This will vary significantly from registry to registry. As a federated hub/spoke model we have no direct control over the primary data collection processes, nor access to the data. We currently only collect aggregate data. When the new registry platform is in place (due for completion summer 2021) we will be able to judge this much better.

29. How do you rate the consistency over time of the data collected in your registry for children with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

very good good average sufficient poor very poor

Please briefly explain your opinion:

Not possible for TREAT-NMD to answer. Only aggregate data collected centrally.

30. From a quality point of view, are there filter options for the data sets in your registry, e.g. according to participating centres or the type of persons entering data (doctors, patients/parents)?

no yes

Part 3: Registered patients

31. Does your registry include patients from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene and if so, how many?

no yes _____ (number of patients), included since the year _____

32. In your opinion, are the data in your registry representative of children from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene?

no yes unclear

Please briefly explain:

33. Does your registry include patients from Germany with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene who have not received treatment with nusinersen or onasemnogene abeparvovec?

no yes _____ (number of patients)

If you answered "yes", are the data collected from untreated children consistent with those of treated children

no yes

34. Have you implemented an effective procedure to avoid double or multiple registrations of patients in your registry?

no yes (please briefly explain):

Reference to document, if applicable:

Part 4: Registry-specific questions

TREAT-NMD:

- What is the status of the ongoing revision of the data set ("mandatory" and "highly encouraged" items)? What are the main changes/extensions proposed?
V2 draft is available here. Open for feedback until 11 Sept and will be confirmed at the end of September. Registries already collecting v1 will be asked to implement applicable changes within 6 months. <https://sma.treat-nmd.org/>
- How many treatment centres in Germany collect the extended data sets and are they also regularly pooled at the international level by TREAT-NMD, or does this only apply to the core data set?
We only collect/pool the core dataset.
 - Patient-reported registry at Munich: fully compliant and intending to submit data for TREAT-NMD enquiries.
 - SMArtCARE registry at Freiburg: The SMArtCARE v1 dataset and the TREAT-NMD v1 dataset were very well aligned in 2018, however I have been unable to obtain the current SMArtCARE dataset to do a similar alignment for v2. We cannot currently say whether they plan to submit data as part of the TREAT-NMD global registry
- How many new data sets from German treatment centres for patients with clinically diagnosed type 1 SMA or with up to 3 copies of the SMN2 gene are included in TREAT-NMD each year?
 - Unknown – see above.
- What is the status of the planned collaboration with RESTORE? Initial discussions on data sharing did not progress as the request was for individual level data. Nevertheless, we have been working closely to harmonise our datasets and a detailed gap analysis has been carried out. I have asked permission to share this with you.

Anhang C – Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit die beiden identifizierten Register RESTORE und SMArtCARE auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Für das Meta-Register TREAT-NMD SMA Global Registry wurde auf eine Darstellung der Qualitätskriterien verzichtet, da diese gemäß der in Anhang B.3 dargestellten Rückmeldung von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängt und nach Aussage der Registerbetreiber des Meta-Registers von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist. Eine Darstellung der Qualitätskriterien mit Bezug zum Meta-Register ist daher nicht aussagekräftig.

Nr.	Qualitätskriterium	RESTORE	SMArtCARE
	Systematik		
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	unklar	ja
	Standardisierung		
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	unklar	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und –Terminologien (z. B. MedDRA)	unklar	ja
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja (für de novo Zentren)	ja, jedoch keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
6	Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung	nein	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja (für de novo Zentren)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	unklar	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja (für Diagnose), sonst unklar	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	unklar	ja

Nr.	Qualitätskriterium	RESTORE	SMArtCARE
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja	ja, mit Einschränkung (keine Dosisabfrage für Nusinersen)
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung		
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	unklar	unklar
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	teilweise (für de novo Zentren): konsekutiver Einschluss geplant, aber Vollständigkeit nur für Onasemnogen als Ziel benannt	ja (konsekutiver Einschluss)
	Validität der Datenerhebung		
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	nicht gewährleistet	durch Vorgaben angestrebt
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	nicht gewährleistet	durch Vorgaben angestrebt
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar	mit Einschränkung, da keine source data verification
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	unklar	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	unklar	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	unklar	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	unklar	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	unklar	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien		
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	nein	ja

Nr.	Qualitätskriterium	RESTORE	SMArtCARE
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	nicht gewährleistet	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	anzunehmen	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	unklar	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja	ja
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	unklar	ja
33	Audit trail - Dokumentation und Attributierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	angestrebt	angestrebt
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht		
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	unklar, für Onasemnogen-Abeparvovec anzunehmen	ja

Anhang D – Studien mit NusinersenTabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu.ctr.eudra.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT04488133 [32]	offen, 1- armig	Kinder (3–36 Monate) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie), <ul style="list-style-type: none"> ▪ die zuvor Onasemnogen- abeparvovec erhalten haben ▪ die noch kein Nusinersen erhalten haben 	geplant: N = 60	Screening: k. A. Behandlung: 659 Tage Beobachtung: bis Tag 778	Not yet recruiting (27.07.2020) k. A.	nicht relevant, Onasemnogen- Vorbehandlung
NCT03878030 [33]	prospektive Beobach- tungsstudie	Erwachsene (18–60 Jahre) mit 5q SMA Typ II oder III	N = 12	Screening: k. A. Behandlung: SOC + Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: 2 Jahre	Active, not recruiting (28.02.2020) USA 04/2019–laufend	nicht relevant, Erwachsene

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für Abd
NCT04050852 [34]	offen, 1- armig	Patientinnen und Patienten (5–21 Jahre) mit SMA jeglichen Typs, die einer Behandlung mit Nusinersen bereits zugestimmt oder diese bereits begonnen haben	Geplant: N = 5-10	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: 12 Monate	Recruiting (07.08.2020) USA 07/2019–laufend	nicht relevant, keine relevanten Endpunkte (Lungenfunktion, pot. UE bei Patientenzahl und Beobachtungszeit irrelevant)
NCT04419233 [35] (PANDA)	prospektive Beobach- tungsstudie	Patientinnen und Patienten mit 5q SMA aus China, die Nusinersen gemäß lokaler Zulassung neu verschrieben bekommen, die Behandlung aber noch nicht begonnen haben	Geplant: N = 50	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: 2 Jahre	Recruiting (18.08.2020) China 08/2020–laufend	nicht relevant, Routinedaten aus China
NCT04317794 [36]	prospektive Beobach- tungsstudie	Patientinnen und Patienten mit 5q SMA aus Korea, die Nusinersen gemäß lokaler Zulassung bereits anwenden oder neu verschrieben bekommen haben	Geplant: N = 145	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen für 2 Jahre Beobachtung: 2 Jahre	Recruiting (11.06.2020) multizentrisch Korea 07/2019–laufend	nicht relevant, Routinedaten aus Korea
NCT02052791 [37] (396443-CS12)	offen, 1- armig	Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen der SMA, die Nusinersen in den Studien 396443-CS2 und 396443-CS10 erhalten und die Studien abgeschlossen haben	N = 47	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 24 Monate	multizentrisch USA 01/2014–01/2017	nicht relevant, Follow- up aus dose-finding

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eudract.europa.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT02386553 [38] (NURTURE) auch in EudraCT: 2014-002098- 12	offen, 1- armig	Kinder ≤ 6 Wochen mit präsymptomatischer 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie) mit 2 oder 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens	N = 25	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal, fortlaufend Beobachtung: bis zu einem Alter von 8 Jahren	Active, not recruiting (03.12.2019) multizentrisch Global 05/2015–laufend	potenziell relevant
NCT01703988 [39,Ergebnisse: 40] (396443-CS2) auch in EudraCT: 2017-000327- 27	offen, parallel, nicht randomisiert	Kinder (2 – 15 Jahre) mit symptomatischer 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation) ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde	Nusinersen 3 mg: N = 8 Nusinersen 6 mg: N = 8 Nusinersen 9 mg: N = 9 Nusinersen 12 mg: N = 9	Screening: k. A. Behandlung: 85 Tage Beobachtung: bis zum Studienende (85 Tage)	multizentrisch USA 10/2012–01/2015	nicht relevant, dose finding
NCT01780246 [41] (396443-CS10)	offen, 1- armig	Kinder (2–15 Jahre) mit klinischen Symptomen einer SMA, die Nusinersen in der Studie ISIS 396443- CS1 erhalten haben	N = 18	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 24 Wochen	multizentrisch USA 01/2013–02/2014	nicht relevant, Follow- up dose finding

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://european-clinical-trials.com), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT01839656 [42,Ergebnisse: 43] (396443-CS3A) auch in EudraCT: 2017-000621- 12	offen, parallel, nicht randomisiert	Kinder (< 210 Tage) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation), deren SMA- Symptome in einem Alter von ≥ 21 Tagen und < 6 Monaten eingesetzt haben	Nusinersen 6 mg: N = 4 Nusinersen 12 mg: N = 16	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal bis Tag 1261 Beobachtung: 1352 Tage für Meilensteine der motorischen Entwicklung, maximal bis zum Studienende	multizentrisch in Kanada und USA 05/2013–08/2017	potenziell relevant (12 mg-Arm)
NCT02292537 [44,Ergebnisse: 45] (CHERISH, 396443-CS4)	RCT, parallel, verblindet	Kinder (2–12 Jahre) mit diagnostizierter SMA <ul style="list-style-type: none"> ▪ deren Symptome in einem Alter von > 6 Monaten aufgetreten sind ▪ die selbstständig sitzen können, aber niemals selbstständig laufen konnten ▪ HFMSE von ≥ 10 und ≤ 54 zu Screening ▪ ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde 	Nusinersen (N = 84) Scheininjektion (N = 42)	Screening: k. A. Behandlung: intrathekale Injektionen an Tag 1, 29, 85, 274 Beobachtung: bis zu 15 Monate	multizentrisch global 11/2014–02/2017	potenziell relevant

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu/european-union/en/european-clinical-trials-register), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT02865109 [46]	Expanded Access Program	Patientinnen und Patienten mit 5q SMA (homozygote Gendeletion, Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ I (Beginn der Symptome in einem Alter ≤ 6 Monate), die nicht an einem laufenden klinischen Programm teilnehmen können und niemals Nusinersen erhalten haben	k. A.	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend	multizentrisch global 2016–laufend	nicht relevant, keine Endpunkterhebung

<p>NCT04089566 [47] (DEVOTE) auch in EudraCT: 2019-002663-10</p>	<p>RCT, sequenziell, verblindet</p>	<p>Patientinnen und Patienten mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Part A: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter 2–15 Jahre ▫ Beginn der klinischen Symptome in einem Alter > 6 Monate (later-onset SMA) ▫ Ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde ▪ Part B: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptombeginn in einem Alter ≤ 6 Monate (infantile-onset): Alter ≤ 7 Monate ▫ Symptombeginn in einem Alter > 6 Monate (later-onset): Alter 2- < 10 Jahre, Kinder müssen selbstständig sitzen können, durften aber niemals selbstständig gelaufen sein; HFMSE ≥ 10 und ≤ 54 zu Screening ▫ Ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde ▪ Part C: gehfähige Erwachsene ≥ 18 Jahre, die zu Screening Nusinersen erhalten mit 	<p>Geplant: N = 125</p>	<p>Screening: k. A.</p>	<p>Recruiting (09.07.2020) multizentrisch global 03/2020–laufend</p>	<p>potenziell relevant (Arm mit zugelassener Dosis)</p>
				<p>Behandlung: In allen Studienarmen: Nusinersen oder Scheininjektion in unterschiedlichen Dosen / Schemata intrathekal bis maximal Tag 279</p>		
				<p>Beobachtung: bis Tag 302</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://europa.eu/european-union/european-clinical-trials-register), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
		erster Nusinersendosis ≥ 1 Jahr vor Screening				
NCT02594124 [48] (SHINE) auch in EudraCT: 2015-001870- 16	nicht randomisiert, verblindet, parallel	Patientinnen und Patienten mit SMA, die an Studien mit Nusinersen teilgenommen haben	Aktuell N = 292 Arm 1: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS3B Arm 2: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS4 Arm 3: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS12 Arm 4: Patientinnen und Patienten aus der Studie ISIS 396443-CS3A Arm 5: Patientinnen und Patienten aus der Studie 232SM202	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis Tag 1814	Active, not recruiting (14.04.2020) multizentrisch global 11/2015–laufend	potenziell relevant Follow-up klinischer Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://european-clinical-trials.com), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT02462759 [49,Ergebnisse: 50] (EMBRACE, 232SM202) auch in EudraCT: 2014-003657- 33	RCT, parallel, verblindet,	Kinder mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) ohne SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der ersten Lebenswoche und ohne permanente Atemunterstützung ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptombeginn im Alter von ≤ 6 Monate mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien oder ▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate mit einem Alter zu Screening von > 7 Monate mit 2 <i>SMN2</i>- Kopien oder ▪ Symptombeginn im Alter > 6 Monate mit einem Alter zu Screening von ≤ 18 Monate mit 2 oder 3 <i>SMN2</i>-Kopien 	N = 21 Arm 1: Nusinersen (N = 14) Arm 2: Scheininjektion gefolgt von Nusinersen (N = 7)	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen oder Scheininjektion Beobachtung: bis zu Tag 1138	frühzeitig beendet, um Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie NCT02594124 zu überführen (27.01.2020) 08/2015–frühzeitig beendet	potenziell relevant

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://european-clinical-trials.com), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für Abd
NCT02193074 [51,Ergebnisse: 52] (ENDEAR, 396443-CS3B)	RCT, parallel, verblindet	Kinder (\leq 210 Tage) mit SMA und 2 <i>SMN2</i> -Kopien	Nusinersen (N = 80) Scheininjektion (N = 41)	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen oder Scheininjektion intrathekal bis Tag 302 Beobachtung: bis zu 13 Monate	vorzeitig beendet multizentrisch global 08/2014–11/2016	potenziell relevant
NCT03709784 [53] (SAS)	Beobach- tungsstudie	gefähige und nicht gefähige Erwachsene (18– 70 Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II oder III, die eine Behandlung mit Nusinersen als Teil ihrer klinischen Behandlung planen	Geplant: N = 73	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 30 Monate	Recruiting (11.08.2020) multizentrisch Kanada und USA 08/2018–laufend	nicht relevant, Erwachsene
NCT01494701 [54] (396443-CS1)	nicht randomisiert, parallel, offen	symptomatische Kinder (2– 14 Jahre) mit SMA (homozygote <i>SMN1</i> - Deletion) ohne Ateminsuffizienz oder Magensonde	Kohorte 1 (N = 6) Kohorte 2 (N = 6) Kohorte 3 (N = 6) Kohorte 4 (N = 10)	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 88 Tage	multizentrisch USA 11/2011–01/2013	nicht relevant, dose finding

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu-ctr.info), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT04404764 [55]	retrospek- tive Beobach- tungsstudie (Patienten- register)	Patientinnen und Patienten (≥ 6 Monate) mit 5q SMA Typ II oder III betreut, die bereits mit Nusinersen behandelt werden oder für eine Behandlung mit Nusinersen indiziert sind, Symptombeginn > 6 Monate und < 19 Jahre für Typ II bzw. > 18 Monate und < 19 Jahre für Typ III, ohne invasive Beatmung	geplant: N = 100	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal fortlaufend Beobachtung: bis zu 6 Monate	Recruiting (01.06.2020) multizentrisch Brasilien 05/2020–laufend	nicht relevant, brasilianische Kohorte
NCT04159987 [56]	offen, 1- armig	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II (Symptombeginn im Alter von > 6 Monate, Fähigkeit frei zu sitzen, aber nie zu laufen), die im Rollstuhl sitzen	geplant: N = 20	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 27 Monate	Not yet recruiting (12.11.2019) multizentrisch 11/2019–laufend	nicht relevant, Erwachsene
NCT04139343 [57]	Beobach- tungsstudie (Fall- Kontroll- Studie)	Erwachsene (17-70 Jahre) mit SMA (homozygote Gendeletion) Typ II (Fähigkeit mit Unterstützung zu sitzen) oder 3 (Fähigkeit frei zu stehen und zu laufen), ohne Ateminsuffizienz	geplant: N = 140 Kohorte 1: SMA Kontrolle Kohorte 2: Nusinersen Kohorte 3: (gesunde) Kontrollpatienten nur für Baseline-Visite	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen fortlaufend Beobachtung: bis zu 15 Jahre	Recruiting (28.10.2019) The Ohio University Medical Center, USA 08/2018–laufend	nicht relevant, Erwachsene

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eudract.eu), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT03032172 (Jewelfish) [58] auch in EudraCT: 2016-004184- 39	1-armig, offen	Patientinnen und Patienten (6 Monate–60 Jahre) mit 5q SMA, die zuvor in die Studie BP29420 (Moonfish) eingeschlossen waren oder mit einem der folgenden Wirkstoffe behandelt wurden: Nusinersen, Olesoxime, AVXS-101	aktuell: N = 174	Screening: k. A. Behandlung: Risdisplam Beobachtung: 2 Jahre	Active, not recruiting (21.07.2020) multizentrisch global 03/2017–laufend	nicht relevant, nicht relevante Intervention
NCT03339830 [59]	Patientenre- gister IO- SMA, prospektiv	Patientinnen und Patienten jeden Alters mit genetisch bestätigter SMA (Diagnose im Alter von < 18 Monate) Typ I (konnten niemals frei sitzen), Typ II oder III (behandelt mit einer zugelassenen Behandlung gegen SMA oder mit einer Behandlung aus einem expanded access Programm)	geplant: N = 100	Screening: k. A. Behandlung: zugelassene Behandlung gegen SMA oder Behandlung aus einem expanded access Programm Beobachtung: bis zu 5 Jahre	Recruiting multizentrisch Frankreich 10/2017–laufend	nicht relevant, französisches Register, Berücksichtigung bei Eignung über Datenerhebung in Indikationsregistern

Tabelle 11: Charakterisierung der Studien mit Nusinersen (Quelle: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 16.09.2020, Abgleich mit [EU CTR](https://eu-ctr.info), Stichwort „Nusinersen“, Zugriffsdatum 23.09.2020) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen / randomi- sierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Rekrutierungs- status, falls laufend Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevanz für AbD
NCT04177134 [60]	französi- sches SMA Patientenre- gister, retro- und prospektiv	Patientinnen und Patienten mit 5q SMA Typ I, II, III oder IV, die zwischen 01.09.2016 und 31.08.2024 beobachtet oder diagnostiziert, in französischen Referenzzentren behandelt werden und krankenversichert sind	geplant: N = 1000	Screening: k. A. Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zu 9 Jahre	Recruiting (05.02.2020) Frankreich 01/2020–laufend	nicht relevant, französisches Register, Berücksichtigung bei Eignung über Datenerhebung in Indikationsregistern
a. Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag für mehr als 21 Tage bei Screening, permanente Tracheostomie						
AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; CHOP-INTENT: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; MFM: Motor Function Measure; N: Anzahl eingeschlossener / randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; SOC: standard of care; WHO: Weltgesundheitsorganisation						