



Neugeborenenenscreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S18-02
Version: 1.0
Stand: 23.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.12.2018

Interne Auftragsnummer:

S18-02

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Neugeborenencreening, Spinale Muskelatrophie im Kindesalter, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Neonatal Screening, Spinal Muscular Atrophies of Childhood, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA). Dabei wird das Neugeborenen-screening auf 5q-assoziierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnose-stellung und Behandlung im Vergleich zu keinem 5q-assoziierte-SMA-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

Fazit

Zum Vergleich eines Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) versus kein Neugeborenencreening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden.

Für den **Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn** konnte 1 kleine randomisierte kontrollierte Studie mit kurzer Beobachtungsdauer herangezogen werden, die eine medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziiertes SMA untersuchte. Anhand von Subgruppenanalysen zeigten sich für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Effektunterschiede zwischen Kindern mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) und Kindern mit späterem Therapiebeginn (Krankheitsdauer > 12 Wochen). Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich jeweils keine Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Für andere Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zum **Vergleich eines prä- versus einen symptomatischen Therapiebeginn** konnten keine vergleichenden Interventionsstudien identifiziert werden. Hierzu wurden jedoch vom Hersteller Daten für den Abschlussbericht in Aussicht gestellt.

Ebenso konnten zu **Patientinnen und Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn als bei der infantilen Form** keine vergleichenden Interventionsstudien herangezogen werden.

Für die Bewertung der **diagnostischen Güte** konnten 2 Studien herangezogen werden, in denen jedoch allein die positiven Testergebnisse überprüft wurden (Verification-of-only-positive-Testers-Design). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind. Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht einerseits auf Daten zur medikamentösen Therapie bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Andererseits basiert es auf der Eignung diagnostischer Testverfahren und der Möglichkeit, mittels Neugeborenencreening eine Vorverlegung der Diagnosestellung (und damit der Therapie) zu erlangen. Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Kinder mit späterem Krankheitsbeginn. Derzeit unklar ist vor allem die Behandlung von im Screening identifizierten Neugeborenen mit erwartbar spätem Krankheitsbeginn (≥ 4 *SMN2-Kopien*).

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	7
4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette	7
4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	7
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	7
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	9
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	11
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	11
4.3.4.1 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	11
4.3.4.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben	11
4.3.4.3 Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben	12
4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine.....	12
4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.....	13
4.3.4.6 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten	13
4.3.4.7 Ergebnisse zu Atemnot	13
4.3.4.8 Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung.....	13
4.3.4.9 Ergebnisse zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	14
4.3.4.10 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen	14
4.3.4.11 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes.....	14
4.4 Studien zur diagnostischen Güte	14
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	14
4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen	15
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit.....	15
4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	16
4.5 Zusammenfassung der Beleglage	16

5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	18
6	Fazit.....	24
	Details des Berichts	25
A1	Projektverlauf	25
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	25
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	25
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	27
A2.1	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung.....	28
A2.1.1	Population.....	28
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	28
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	28
A2.1.4	Studientypen	29
A2.1.5	Studiendauer	30
A2.1.6	Publikationssprache	30
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	30
A2.2	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung.....	30
A2.2.1	Population.....	31
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention	31
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte	31
A2.2.4	Studientypen	31
A2.2.5	Studiendauer	32
A2.2.6	Publikationssprache	32
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	32
A2.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	33
A2.3.1	Population.....	33
A2.3.2	Indextest.....	33
A2.3.3	Referenztest	33
A2.3.4	Zielgrößen.....	33
A2.3.5	Studientypen	33
A2.3.6	Studiendauer	34
A2.3.7	Publikationssprache	34
A2.3.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	34
A2.4	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	34
A2.5	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	35

A2.6	Umfassende Informationsbeschaffung	35
A2.6.1	Informationsquellen	35
A2.6.2	Selektion relevanter Studien	36
A2.7	Informationsbewertung und Synthese	37
A2.7.1	Darstellung der Einzelstudien	37
A2.7.1.1	Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)	37
A2.7.1.2	Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)	38
A2.7.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	38
A2.7.2.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)	38
A2.7.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)	39
A2.7.3	Metaanalysen	39
A2.7.3.1	Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien)	39
A2.7.3.2	Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte)	40
A2.7.4	Sensitivitätsanalysen	41
A2.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
A2.7.6	Aussagen zur Beleglage	41
A3	Details der Ergebnisse	43
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	43
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	43
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	43
A3.1.1.2	Studienregister	45
A3.1.1.3	Herstellernanfragen	46
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	48
A3.1.2.1	Zulassungsbehörden	48
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	48
A3.1.2.3	G-BA-Website und IQWiG-Website	49
A3.1.2.4	Anwendung weiterer Suchtechniken	49
A3.1.2.5	Anhörung	49
A3.1.2.6	Autorenanfragen	49
A3.1.3	Resultierender Studienpool	49
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	50
A3.2	Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette	51
A3.3	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	51
A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	51
A3.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	51

A3.3.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	55
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte	55
A3.3.2.1	Kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	55
A3.3.2.2	Gesamtüberleben.....	59
A3.3.2.3	Krankheitsspezifisches Überleben	59
A3.3.2.4	Erreichen motorischer Meilensteine	59
A3.3.2.5	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen.....	62
A3.3.2.6	Krankenhausaufenthalte.....	62
A3.3.2.7	Atemnot.....	62
A3.3.2.8	Dauerhafte Beatmung	62
A3.3.2.9	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	62
A3.3.2.10	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.....	63
A3.3.2.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.....	67
A3.3.2.12	Metaanalysen	67
A3.3.2.13	Sensitivitätsanalysen	67
A3.3.2.14	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
A3.4	Studien zur diagnostischen Güte	67
A3.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	67
A3.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
A3.4.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials.....	68
A3.4.2	Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	69
A3.4.2.1	Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert	69
A3.4.2.2	Sensitivitätsanalysen	71
A3.4.2.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
A4	Kommentare.....	72
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	72
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	72
A5	Literatur	74
A6	Studienlisten	83
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	83
A6.1.1	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	83
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	83
A6.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette sowie Studien zur diagnostischen Güte.....	83
A6.2.2	Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn	88
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	92

A7	Suchstrategien	93
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	93
A7.1.1	Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte	93
A7.1.2	Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn ...	96
A7.2	Suche in Studienregistern.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)	30
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)	32
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)	34
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	42
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	46
Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	46
Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen	47
Tabelle 9: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	49
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung	50
Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	50
Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	52
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie	53
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie	53
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen	54
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	55
Tabelle 17: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	56
Tabelle 18: Ergebnisse – kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	57
Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Erreichen motorischer Meilensteine	60
Tabelle 20: Ergebnisse – Responder Erreichen motorischer Meilensteine HINE-2	61
Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	63
Tabelle 22: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	64
Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwere unerwünschte Ereignisse	64
Tabelle 24: Ergebnisse – schwere unerwünschte Ereignisse	65
Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	65
Tabelle 26: Ergebnisse – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	66

Tabelle 27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte	67
Tabelle 28: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte	68
Tabelle 29: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte	68
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2	69
Tabelle 31: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2	69
Tabelle 32: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie nach Studien zur diagnostischen Güte	44
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aRQ	Average relative Quantity (relative Durchschnittsmenge)
BSC	Best supportive Care
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
ddPCR	Droplet digital Polymerase Chain Reaction (digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination – subscale 2 (Hammersmith neurologische Untersuchung bei Säuglingen – Subskala 2)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MID	Minimal important Difference
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
qPCR	Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction (Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)
SMA	spinale Muskelatrophie
<i>SMN</i>	Survival Motor Neuron
<i>SMN1</i>	Survival Motor Neuron 1
<i>SMN2</i>	Survival Motor Neuron 2
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VOPT	Verification of only positive Testers

1 Hintergrund

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Sie tritt selten auf; ihre Prävalenz wird mit 1–2:100 000 [1] bis zu 1:30 000 [2,3] angegeben, die Inzidenz für den SMA-Typ I mit 1:10 000 [1,2].

Für die Krankheit typisch ist der fortschreitende Untergang von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen), der zu Muskelschwund und -schwäche führt.

Motoneuronen sind Nervenzellen, die spezifisch den Muskel stimulieren und so Muskelkontraktionen für willkürliche Bewegungen auslösen. Für das Fortbestehen dieser Nervenzellen ist das Survival-Motor-Neuron(SMN)-Protein unabdingbar. Für dieses SMN-Protein codiert das *SMN1*-Gen. Sind auf beiden Allelen des *SMN1*-Gens (homozygot) Deletionen zu finden, verursacht dies 5q-assoziierte SMA [4,5]. Das benachbarte und sehr ähnliche Gen *SMN2* produziert ebenfalls funktionierendes SMN-Protein, allerdings in geringerer Menge als das Gen *SMN1*. In den meisten Fällen tritt die Erkrankung in dieser homozygoten Form auf. Etwa 5 % der Patientinnen und Patienten weisen dagegen eine andere Auffälligkeit auf (heterozygote Deletion und Punktmutation auf dem vorhandenen *SMN1*-Gen) [6-8].

Typische Symptome einer 5q-assoziierten SMA sind Muskelschwäche, eine verzögerte motorische Entwicklung und je nach Typ teils schwerwiegende Einschränkungen der Lungenfunktion. In der Literatur werden 4 Typen unterschieden [9], die aber nicht trennscharf zu unterscheiden sind [10,11]. Die Typen unterscheiden sich in den Aspekten Symptombeginn und -schwere, erreichte motorische Meilensteine und Anzahl der *SMN2*-Kopien. So beginnt die Krankheit beim SMA-Typ I in den ersten Lebenswochen, die Kinder erlernen das freie Sitzen nicht. Ohne (supportive) Therapie versterben die Kinder meist bis zum Alter von 1 bis 2 Jahren [6,12,13]. Bei einem Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensmonat wird vom SMA-Typ II gesprochen. Hier wird eine höhere Lebenserwartung [6,12], teils von 10 bis 40 Jahren [13], beschrieben. Kinder mit dem SMA-Typ II können das freie Sitzen erlernen, nicht aber stehen und / oder gehen [12]. Bei Patientinnen und Patienten mit dem SMA-Typ III scheint die Lebenserwartung nicht eingeschränkt [13]. Die Patientinnen und Patienten erlernen das Laufen, verlieren diese Fähigkeit aber im Laufe ihres Lebens durch den progressiven Muskelschwund. Mildere Formen werden als SMA-Typ IV bezeichnet. Der SMA-Typ 0 bezeichnet den pränatalen Erkrankungsbeginn. Die Kinder bedürfen mit der Geburt einer Unterstützung der Atmung zum Überleben [6,11-14]. Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnose beträgt durchschnittlich 3,6 Monate beim SMA-Typ I, 14,3 Monate beim SMA-Typ II und 43,6 Monate beim SMA-Typ III [15]. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (ICD-10) unterteilt dieses Krankheitsbild in eine infantile SMA und eine sonstige vererbte SMA [16]. Während die infantile dem SMA-Typ I entspricht, werden unter der sonstigen vererbten SMA die Typen II, III und IV mit jeweils späterem Krankheitsbeginn zusammengefasst.

Die medikamentöse Therapie der 5q-assozierten SMA umfasst die gentherapeutische Einbringung des *SMN1*-Gens sowie die *SMN2*-Modifikation. Durch die *SMN2*-Genmodifikation soll der vom *SMN2*-Gen codierte, funktionelle SMN-Proteinanteil erhöht werden. Diesen Ansatz verfolgt das einzige derzeit in Deutschland seit 2017 für die Therapie der 5q-assozierten SMA zugelassene Arzneimittel Nusinersen. Nusinersen wird intrathekal durch eine Punktion des Nervenwasserraumes (Lumbalkanalpunktion) verabreicht [17,18]. Einen weiteren Ansatz stellen *SMN*-unabhängige Therapien dar (beispielsweise Neuroprotektoren). Valproinsäure bei Kindern und andere *SMN*-unabhängige Behandlungsstrategien werden derzeit erforscht (beispielsweise [19]). Im Mai 2019 wurde die Gensersatztherapie AVXS-101 [20] von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA für Kinder unter 2 Jahren zugelassen [21]. Auf europäischer Ebene ist hierzu bislang keine Zulassung erfolgt. Die multidisziplinäre Therapie umfasst rehabilitative, orthopädische und psychologische Maßnahmen, Maßnahmen zum Muskelerhalt sowie die Unterstützung der Atmung und der Ernährung.

Die 5q-assozierte SMA lässt sich präsymptomatisch über eine Blutprobe diagnostizieren: Dazu wird die homozygote *SMN1*-Gen-Deletion nachgewiesen. Zusätzlich wird die Anzahl der vorhandenen Kopien des *SMN2*-Gens, das im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung steht, bestimmt [11,22,23].

Zur SMA-Diagnostik kann auf Filterpapierkarten aufgetropftes getrocknetes Blut verwendet werden. Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [24] durchgeführten erweiterten Neugeborenencreening wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und auf Zielerkrankungen untersucht. Die 5q-assozierte SMA gehört bisher nicht zu den Zielerkrankungen, die im Rahmen des erweiterten Neugeborenencreenings untersucht werden.

Ziel eines Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von betroffenen Kindern.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA). Dabei wird das Neugeborenen-screening auf 5q-assoziierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem 5q-assoziierte-SMA-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Studien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung von Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Neugeborene. Die Prüflintervention bildete das Neugeborenencreening auf 5q-assozierte SMA in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung. Als Vergleichsintervention galt keine Screeningstrategie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wie das Erreichen motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte, durch 5q-assozierte SMA hervorgerufene Atemnot),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Sofern keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert wurde, wurden in die Bewertung auch Interventionsstudien mit Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA aufgenommen, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn mit Nusinersen ermöglichten. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Für die zu prüfende Intervention wurden 2 verschiedene Zeitpunkte des Therapiebeginns berücksichtigt. Zum einen sollte (a) ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn die zu prüfende Intervention bilden. Zum anderen wurde (b) ein früherer Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik (im Folgenden: frühsymptomatisch) als zu prüfende Intervention herangezogen. Als Vergleichsintervention galt jeweils ein späterer Therapiebeginn bei vorliegender Symptomatik (im Folgenden: [spät]symptomatisch). Für die Untersuchung wurden

die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wurden RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Studien zur diagnostischen Güte

Sofern sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergab (siehe Abschnitt „Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese“), wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf 5q-assoziierte SMA unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest konnte alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von 5q-assoziiertes SMA ableitbar waren.

Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die G-BA-Website und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und dieses jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Bei Studien zur diagnostischen Güte wurde neben dem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation überprüft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte

Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung wurde in der vorliegenden Bewertung insofern spezifiziert und weit gefasst, als hierfür auch RCTs berücksichtigt wurden, die mittels Subgruppenanalysen den Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichten. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung konnte sich hierbei durch eine statistisch signifikante Interaktion (Anhaltspunkt für Unterschiede der Effekte je nach Therapiebeginn) bei gleichzeitigem Vorliegen statistisch signifikanter Behandlungseffekte zugunsten der Intervention mindestens in der Gruppe mit früherem Therapiebeginn ergeben. Der Nutzen des Screenings wurde durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet (Linked-Evidence-Ansatz). Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigte auf diese Weise sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch bezüglich der diagnostischen Güte. Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Kohortenstudien, historisch vergleichende Studien) wären nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich gewesen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte keine Studie zur Screeningkette als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien zur Screeningkette identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur Screeningkette fand am 22.02.2019 statt.

Die Informationsbeschaffung identifizierte 1 Studie (14 Dokumente) mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Des Weiteren wurde ein Vergleich zu prä- versus frühsymptomatischen Therapiebeginn beim Hersteller angefragt, zu dem bis zum Stichtag 04.06.2019 keine Ergebnisse vorlagen. Weitere geplante oder laufende vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden nicht identifiziert. Die letzte Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn fand am 14.03.2019 statt.

Die Informationsbeschaffung identifizierte 2 Studien (3 Dokumente) zur diagnostischen Güte als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden 3 laufende Studien zur diagnostischen Güte identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur diagnostischen Güte fand am 22.02.2019 statt.

4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt 4.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt 4.4).

4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Zum Vergleich präsymptomatischer versus symptomatischen Therapiebeginn konnten keine geeigneten vergleichenden Studien identifiziert werden (siehe dazu auch Kapitel 5). Zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn konnte 1 RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, die im Folgenden dargestellt wird.

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Es wurde 1 Studie mit Daten zum Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen (ENDEAR) [25]. Es handelt sich hierbei um 1 RCT zum Vergleich einer Nusinersenbehandlung versus eine Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziierter SMA. Aus dieser konnten Daten zu dem Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn aus geplanten Subgruppenanalysen herangezogen werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde dieser Vergleich im Sinne einer Vorverlegung des Therapiebeginns gedeutet. Zur Einbettung dieser Daten wird zunächst der

Kontext der Studie dargestellt und werden anschließend die herangezogenen Subgruppen charakterisiert.

Die Studie ENDEAR

Die Studie wurde multizentrisch mit insgesamt 31 Zentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt. Eingeschlossen wurden 122 Kinder mit einem frühen Krankheitsbeginn der 5q-assoziierten SMA (2 *SMN2*-Genkopien), d. h. mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate, und einem Alter bei Studieneinschluss ≤ 7 Monate. Die 122 Kinder mit infantiler SMA wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Nusinersen oder eine Scheinbehandlung stratifiziert nach der Krankheitsdauer (≤ 12 oder > 12 Wochen zwischen Alter des Kindes bei Symptombeginn und Alter bei Studieneinschluss) randomisiert. Für 1 Kind wurde die Einwilligung zur Teilnahme zurückgezogen, sodass 121 Kinder in die Intention-to-treat(ITT)-Analyse eingingen.

In der Nusinersengruppe erhielten die Kinder Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion mit altersadjustierter Dosierung an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Kontrollgruppe erhielt stattdessen eine Scheinbehandlung in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (keine Lumbalpunktion) zu den entsprechenden Zeitpunkten. In beiden Behandlungsgruppen erhielten die Kinder nach Bedarf eine Behandlung nach Best supportive Care (BSC).

Insgesamt war eine 10-monatige Behandlungsdauer der Kinder geplant. Daran sollte sich eine 3-monatige Nachbeobachtung anschließen. Die Studie wurde jedoch nach einer geplanten Interimsanalyse vorzeitig beendet aufgrund eines Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen. Die mittlere Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 40 (Minimum 1; Maximum 63) Wochen in der Nusinersengruppe und 27 (Minimum 3; Maximum 60) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. Der Wirksamkeitsnachweis wurde durch positive Effekte der Nusinersentherapie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine begründet, der unter anderem mittels der Hammersmith Infant Neurological Examination – subscale 2 (HINE-2) erhoben und als Responderanalyse ausgewertet wurde. Dieser Endpunkt wurde nachträglich als primärer Endpunkt der Studie definiert. Die Begründung für diese Protokolländerung war, dass Phase-2-Daten darauf hindeuteten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern könne und somit eine frühere Interimsanalyse ermögliche [26]. Der ursprünglich primäre und final koprimäre Endpunkt war der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung. Dieser umfasste die Ereignisse Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie. Die akuten reversiblen Ereignisse waren prädefiniert und jeder Fall wurde durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Gremium (Endpoint Adjudication Committee) geprüft. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten u. a. weitere Operationalisierungen zu den Endpunkten Erreichen motorischer Meilensteine, Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, Krankenhausaufenthalte und (S)UEs.

Im Rahmen der Studie wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen u. a. zur Krankheitsdauer (≤ 12 oder > 12 Wochen zwischen Alter bei Symptomeintritt und Alter bei Studieneinschluss) durchgeführt [25]. Diese konnten für den Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn herangezogen werden.

Für die vorliegende Bewertung relevante Subgruppenanalyse aus der Studie ENDEAR

Die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss wurde für die Prüflintervention eines frühsymptomatischen Therapiebeginns herangezogen, die Subgruppe mit einer Krankheitsdauer > 12 Wochen für die Vergleichsintervention eines spätsymptomatischen Therapiebeginns. Beim Hersteller wurden entsprechende Daten, z. B. zu den Patientencharakteristika, sowie Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für diese Subgruppen angefragt (siehe Abschnitt A3.1.1.3).

Die Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn umfasste insgesamt 52 Kinder (Nusinersen $n = 34$ versus Scheinbehandlung $n = 18$), die Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn 69 Kinder (Nusinersen $n = 46$ versus Scheinbehandlung $n = 23$). Während sich die Kinder hinsichtlich des Altersmedians bei Symptombeginn kaum unterschieden, lag das mittlere Alter bei der 1. Dosis in der Subgruppe frühsymptomatischer Therapiebeginn bei 16 (Spanne: 7 bis 34) Wochen in der Nusinersengruppe versus 19 (4 bis 33) Wochen in der Scheinbehandlungsgruppe. In der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn lag das Alter bei 28 (18 bis 35) versus 30 (20 bis 37) Wochen.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 1 Studie konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie für die berichtsrelevante Subgruppe zur Therapievorverlegung.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Mortalität / Morbidität		Mortalität						Morbidity		LQ
	Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifisches Überleben	Erreichen motorischer Meilensteine	Entwicklungs- und Wachstumsstörungen	Krankenhausaufenthalte	Atemnot	Dauerhafte Beatmung	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse (Schwerwiegende) UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
ENDEAR	● ^a	● ^b	-	● ^c	○ ^d	○ ^e	- ^f	● ^g	○ ^h	● ⁱ	-
<p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung über ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie b: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. c: Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu den Instrumenten CHOP und HINE-2 in Form von Responderanalysen sowie der Veränderung der Scores im Vergleich zu Baseline und Ergebnisse des Interaktionstests vor. Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen wurden berücksichtigt und dargestellt. d: Berichtet wurde der Endpunkt in Form der Operationalisierungen HINE-1 und HINE-3. Es waren keine verwertbaren Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer verfügbar. e: Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen. f: Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor. g: Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen. h: Der Endpunkt umfasst alle UEs, die während des Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse in den SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen wurden (falls vorhanden) nicht berücksichtigt. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen lediglich p-Werte zum Interaktionstest vor. Die Ergebnisse waren auch aufgrund der fehlenden patientenbasierten Auswertung nicht interpretierbar und wurden daher nicht herangezogen. i: Hierunter fallen SUEs, schwere UEs sowie Abbrüche wegen UEs. Die Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer wurden (teilweise) nicht öffentlichen Unterlagen entnommen.</p> <p>CHOP: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HINE-1: HINE – subscale 1; HINE-2: HINE – subscale 2; HINE-3: HINE – subscale 3; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wurde als hoch bewertet. Dies lag daran, dass keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen vorlagen. Da in der Studie jedoch eine Begleitbehandlung nach BSC erfolgte und verfügbare Angaben zur Gesamtpopulation auch vielfältige Begleitbehandlungen dokumentieren, wären zur Einschätzung eines möglichen Kointerventionsbias entsprechende Angaben für die Subgruppen erforderlich gewesen. Damit wurde die qualitative Ergebnis-sicherheit für alle Endpunkte als mäßig bewertet.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung lagen aus der Studie ENDEAR Ergebnisse zu den berichtsrelevanten Subgruppen vor. Der Interaktionstest zeigte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 / > 12 Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA ($p = 0,008$). Der Effekt zugunsten von Nusinersen beim frühsymptomatischen Therapiebeginn (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,06; 0,44]; $p < 0,001$) war dabei statistisch signifikant im Gegensatz zum nicht statistisch signifikanten Unterschied beim spätsymptomatischen Therapiebeginn (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,43; 1,54]; $p = 0,533$).

Für die Einzelkomponenten zeigte sich die gleiche Effektrichtung, wobei für die Einzelkomponente Zeit bis dauerhafte Beatmung ebenfalls eine statistisch signifikante Interaktion vorlag ($p = 0,040$). Das hier von der Studiengruppe verwendete Modell zur Berechnung des HR unterscheidet sich allerdings zwischen dieser Einzelkomponente und dem kombinierten Endpunkt (HR basierend auf Cox-Regression bzw. a priori geplante Cox-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer zum Rekrutierungszeitpunkt). Für die Einzelkomponente Zeit bis Tod war die Interaktion nicht statistisch signifikant, die Effektschätzer in den Subgruppen zeigen ein mit dem der Gesamtgruppe vergleichbares Bild.

Insgesamt ergibt sich somit für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA, wobei der Effekt bei einem frühsymptomatischen Therapiebeginn statistisch signifikant war zugunsten von Nusinersen.

4.3.4.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen vor. Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des

kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt (siehe Abschnitte 4.3.4.1).

4.3.4.3 Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben lagen keine Ergebnisse für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer vor.

4.3.4.4 Ergebnisse zum Erreichen motorischer Meilensteine

Zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine lagen aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen Ergebnisse zu den Instrumenten HINE-2 (als primärem Endpunkt der Studie) und CHOP (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) INTEND in unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Die Instrumente wurden bislang beide nicht abschließend validiert. Darüber hinaus gibt es keine validierte Minimal important Difference (MID) für die Instrumente. Dennoch wird der HINE-2 in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung und der Verfügbarkeit von Ergebnissen der einzelnen Items, die jeweils alleinstehend als patientenrelevant erachtet werden und zur Interpretation der Responder des Gesamtscores beitragen können, wird der HINE-2 in Form von Responderanalysen für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine herangezogen. Von einer Darstellung des CHOP INTEND wird darüber hinaus abgesehen, da es sich um eine andere Operationalisierung desselben Endpunkts handelt. Die Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung wie die des HINE-2.

Ergebnisse zum HINE-2 in Form von Responderanalysen zum Gesamtscore wurden für die berichtsrelevanten Subgruppen auf Basis des ITT-Sets herangezogen. Des Weiteren wurden Ergebnisse zu Responderanalysen für die erfassten einzelnen Items des HINE-2 dargestellt. Diese lagen allerdings nur auf Basis des Efficacy Sets vor (Patientinnen und Patienten mit einer Nachbeobachtung bis mindestens Studientag 183). Die Definition der Gesamtscore-Responder basierte auf 7 von 8 einzelnen Meilensteinkategorien des HINE-2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Das bewusste Greifen wurde von der Studiengruppe aus den Analysen ausgeschlossen, da dieser motorische Meilenstein auch von Kindern mit SMA ohne Behandlung zu großen Teilen erreicht werden kann. Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1) ≥ 1 -Punkt-Verbesserung in den Kategorien Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Laufen oder ≥ 2 -Punkt-Verbesserung in der Kategorie Strampeln und / oder Erreichen des Maximalscores in der Kategorie Strampeln, (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden dabei als Non-Responder gewertet. Responder bei den einzelnen Items waren analog zu den Einzelteilen beim Gesamtscore definiert.

Für die HINE-2-Responder zum Gesamtscore zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn

($p = 0,003$), wobei Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spät-symptomatischen Therapiebeginn profitieren. Innerhalb der Subgruppen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nusinersen (frühsymptomatischer Therapiebeginn: RD [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,86], $p < 0,001$; spätsymptomatischer Therapiebeginn: RD [95 %-KI]: 0,37 [0,23; 0,51], $p < 0,00$). In der Gruppe der Kinder mit einer Scheinbehandlung gab es jeweils keine Responder.

Anhand der Ergebnisse zu den einzelnen Items des HINE-2 ist erkennbar, dass sich mit Ausnahme 1 Kindes mit Scheinbehandlung ausschließlich bei Kindern mit einer Nusinersenbehandlung Verbesserungen in Form von Respondern bei einzelnen motorischen Meilensteinen zeigten. Des Weiteren zeigten sich numerisch über alle Items hinweg mehr Responder in der Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn als in der Subgruppe mit spätsymptomatischem Therapiebeginn. Anhand zusätzlicher Daten im Studienbericht ist erkennbar, dass sich diese Unterschiede nicht durch ungleiche Voraussetzungen in Bezug auf den Entwicklungsstand zu Studienbeginn erklären lassen; denn zu Studienbeginn hatte der Entwicklungsprozess bei den verschiedenen motorischen Meilensteinen im Gesamtkollektiv mit wenigen Ausnahmen noch nicht eingesetzt. Insgesamt stützen diese Daten das statistisch signifikante Ergebnis des Interaktionstests der Responderanalyse zum Gesamtscore.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA abgeleitet, wobei der Effekt bei einem frühsymptomatischen Therapiebeginn größer ist als bei einem spätsymptomatischen Therapiebeginn.

4.3.4.5 Ergebnisse zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen

Neben dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurden in der Studie ENDEAR weitere Entwicklungs- und Wachstumsstörungen mittels HINE (Subskalen 1 und 3) erhoben. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine verwertbaren Daten vor.

4.3.4.6 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer keine verwertbaren Daten aus der Studie ENDEAR vor (siehe Details in Abschnitt A3.3.2.6).

4.3.4.7 Ergebnisse zu Atemnot

Der Endpunkt Atemnot wurde im Rahmen der Studie ENDEAR in Form von UEs erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.

4.3.4.8 Ergebnisse zur dauerhaften Beatmung

Der Endpunkt Beatmung wurde in der Studie ENDEAR in unterschiedlichen Operationalisierungen erfasst. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden Ergebnisse zur

dauerhaften Beatmung berücksichtigt, die als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung herangezogen wurden (vgl. Abschnitte 4.3.4.1).

4.3.4.9 Ergebnisse zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen

Der Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurde in der Studie ENDEAR erfasst, jedoch lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt A3.3.2.9).

4.3.4.10 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs wurden zusätzliche Daten aus der Studie ENDEAR vom Hersteller für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer übermittelt. Der Interaktionstest zeigte bei keinem der 3 Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 / > 12 Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA.

In beiden Subgruppen war die Anzahl der Kinder mit Ereignissen in der Nusinersengruppe jeweils geringer als in der Gruppe der Scheinbehandlung, wobei der Effekt in der Subgruppe mit frühsymptomatischem Therapiebeginn für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs statistisch signifikant war (siehe auch Kapitel 5).

Daten zu einzelnen (S)UEs lagen für die berichtsrelevanten Subgruppen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA.

4.3.4.11 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

4.4 Studien zur diagnostischen Güte

4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Es wurden 2 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen. Bei beiden handelt es sich um prospektive diagnostische Kohortenstudien im Verification-of-only-positive-Testers (VOPT)-Design.

In der prospektiven diagnostischen Kohortenstudie Chien 2017 [14] werden die Ergebnisse eines Neugeborenencreening-Programms in Taiwan beschrieben. Im Zeitraum November 2014 bis September 2016 wurde in 1 Screeningzentrum Filterkartenblut von 120 267 Neugeborenen in einer konsekutiven Serie untersucht. Mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) sollte das Fehlen von *SMN1* nachgewiesen werden. Dafür wurde ein Grenzwert von

SMN1 $\Delta Rn < 1$ für testpositive Befunde festgesetzt. Bei unzureichender Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Qualität wurde der Test wiederholt. Bei einem positiven Testergebnis wurde dasselbe Probenmaterial mit einer nachgeschalteten digitalen Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion (ddPCR) untersucht zwecks Absicherung und Bestimmung der Anzahl der *SMN2*-Kopien. Auf Basis dieses 2-stufigen Screeningtests wurden abschließend positive Befunde ermittelt. Abschließend testpositive Befunde wurden dann mittels multiplexer ligationsabhängiger Sondenamplifikation (MLPA) aus frischem Vollblut im Hinblick auf eine homozygote *SMN1*-Exon-7-Deletion untersucht und die jeweilige Anzahl von *SMN2*-Kopien bestimmt (VOPT-Design). Für testnegative Befunde wird keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben.

In der diagnostischen Kohortenstudie Kraszewski 2018 [27] werden Ergebnisse aus einem Neugeborenencreening-Programm im New York State berichtet. Dazu wurde Filterkartenblut von 3826 Neugeborenen im Zeitraum Januar 2016 bis Januar 2017 im Hinblick auf einen Nachweis einer homozygoten Deletion des Exons 7 von *SMN1* untersucht. Mittels quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) wurde die relative Durchschnittsmenge der *SMN1*-Exon-7-Kopien (Average relative Quantity, aRQ) bestimmt. Neugeborene, deren Proben eine $aRQ \geq 0,8$ aufwiesen, wurden als testnegativ eingestuft. Bei Proben mit einer $aRQ < 0,8$ und Proben, die den Qualitätsanforderungen nicht genügten, wurde ein neues Stück Filterkartenblut ausgestanzt und erneut getestet. Abschließend testpositive Befunde ($RQ = 0$) wurden klinisch untersucht und das Screeningergebnis sowie das Vorhandensein von 2 *SMN2*-Kopien in einem externen Labor bestätigt (VOPT-Design). Für testnegative Befunde wird keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben.

4.4.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren wurden 2 Studien zur diagnostischen Güte im VOPT-Design betrachtet (Chien 2017, Kraszeswski 2018). Dieses Studiendesign erlaubt allein eine Berechnung des PPV. Nur in dem Fall, dass keine falsch-positiven Ereignisse auftreten, sind darüber hinaus Aussagen zur Spezifität möglich.

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit

Das Verzerrungspotenzial der Studie Chien 2017 zur diagnostischen Güte wurde als niedrig eingestuft. Ebenso wurden die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie als gering bewertet.

Die Studie Kraszewski 2018 wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet, da sowohl bei der Patientenselektion als auch beim Indextest Unklarheiten bestehen. Zum einen erfolgte der Studieneinschluss von Kindern Englisch oder Spanisch sprechender Mütter ausschließlich wochentags. Daher bleibt unklar, ob die Neugeborenen konsekutiv eingeschlossen wurden und ob inadäquate Studienausschlüsse vermieden wurden. Zum anderen wurden Teile des Indextests manuell durchgeführt. Diese manuelle Durchführung führte ebenfalls zu einer Einschätzung als unklar im Hinblick auf die Übertragbarkeit des Indextests.

In einer zusammenfassenden Einschätzung wurden die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Kraszewski 2018 dennoch als gering bewertet.

4.4.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen

In der Studie Chien 2017 wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben ein 2-stufiges Verfahren angewendet. In einem 1. Schritt wurden mittels RT-PCR 15 Neugeborene positiv getestet. In einem 2. Schritt wurde dasselbe Probenmaterial dieser 15 Neugeborenen mit einer nachgeschalteten ddPCR untersucht. Während diese bei 8 Neugeborenen zu einem abschließend negativen Befund führte, blieb es bei 7 Neugeborenen bei einem positiven Testergebnis. Mittels dieses 2-stufigen Verfahrens traten keine falsch-positiven Ergebnisse auf, das heißt, sowohl PPV als auch Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100, 95 %-KI [64,6; 100]). In der Studie Kraszewski 2018, in der die Auswertung mittels qPCR erfolgte, wurden ebenfalls keine falsch-positiven Befunde berichtet, das heißt, sowohl PPV als auch Spezifität liegen bei 100 % (PPV 100, 95 %-KI [20,7; 100] bei 1 positiv getesteten Neugeborenen). Die Berechnung eines gepoolten Effekts ist aufgrund der unterschiedlichen Indextests nicht sinnvoll.

Aufgrund der geringen Anzahl Neugeborener mit einem positiven Testergebnis je Studie ist die Aussagekraft des PPV sehr eingeschränkt. Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden. Aufgrund der geringen Prävalenz ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil negativer Testergebnisse im Indextest richtig ist. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assozierte SMA geeignet sind.

4.5 Zusammenfassung der Beleglage

Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden.

Zu dem Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn lagen Daten vor. Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern. Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Effekte in Bezug auf den Therapiebeginn bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Für andere Endpunkte lagen keine oder keine verwertbaren Daten vor.

Zu dem Vergleich eines prä- versus einen symptomatischen Therapiebeginn lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

Insgesamt wird anhand der Zusammenführung der verfügbaren Ergebnisse zum Therapiebeginn sowie zur diagnostischen Güte mittels Linked-Evidence-Ansatz ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Neugeborenencreening abgeleitet, der sich aus Daten zur Nusinersentherapie bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA ergibt. Dieser Nutzensaussage liegen Daten mit kurzer Beobachtungsdauer zugrunde. Zudem steht sie unter der Annahme, dass die derzeit in Deutschland übliche Zeitspanne zwischen Symptomeintritt und Therapiebeginn bei frühen Formen der SMA durchschnittlich nicht wesentlich unter 12 Wochen liegt (siehe Abschnitt A4.2). Diese Nutzensaussage erlaubt mangels Evidenz keine Aussage dazu, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit 5q-assoziierte SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Datenlage zur Vorverlegung des Therapiebeginns

Früh- versus spät-symptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen

Es lag ausschließlich 1 kleine RCT mit potenziell hochverzerrten Ergebnissen zur Bewertung eines früh- versus einen spät-symptomatischen Therapiebeginn mit dem einzigen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel Nusinersen für Kinder mit einem Krankheitsbeginn im Neugeborenenalter (< 7 Monaten) vor. Die Studie beleuchtet demnach ausschließlich einen Teil der an 5q-assoziierter SMA erkrankten Kinder, nämlich die mit der infantilen Form der SMA (auch: SMA-Typ I). Durch den vorzeitigen Abbruch der Studie liegen zudem lediglich Daten zu einer begrenzten Beobachtungsdauer (Median: < 10 Monate) vor, Langzeitergebnisse beispielsweise zu unerwünschten Wirkungen bleiben demnach offen.

Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass bei Kindern mit der infantilen Form der 5q-assozierten SMA ein Therapiebeginn mit Nusinersen innerhalb von 12 Wochen nach Symptomeintritt im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn vorteilhaft ist im Hinblick auf das Risiko, zu versterben oder dauerhaft beatmet werden zu müssen, sowie im Hinblick auf das Erreichen motorischer Meilensteine.

Daten zu (S)UEs konnten aus dem veröffentlichten Modul 4 des Dossiers [26] zur Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Nusinersen [28] sowie aus ergänzenden Unterlagen des Herstellers für die berichtsrelevanten Subgruppen (früh- versus spät-symptomatischen Therapiebeginn) zu den Endpunkten SUEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs und schweren UEs herangezogen werden. Für alle 3 Endpunkte zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion, womit anzunehmen ist, dass Unterschiede zwischen einem früh- und einem spät-symptomatischen Therapiebeginn hinsichtlich dieser Endpunkte – wenn überhaupt welche vorhanden sind – nicht wesentlich sind. Diese Ergebnisse sind mangels Beschreibung der einzelnen aufgetretenen (S)UEs eingeschränkt interpretierbar. Es bleibt unklar, welche (S)UEs bei Kindern mit einem früh- versus einen spät-symptomatischen Therapiebeginn häufiger oder seltener vorkamen. Anhand der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie können jedoch folgende Informationen dazu abgeleitet werden: Im Studienbericht wird kein SUE als durch die Studienmedikation bedingt klassifiziert [25]. Einige wenige (nicht als schwerwiegend klassifizierte) UEs wurden mit der Art der Applikation (Lumbalpunktion) assoziiert, z. B. Übelkeit und postprozedurale Schwellung [25,29]. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse kamen in beiden Behandlungsgruppen bei allen ausgewerteten Kindern vor [26], jedoch bestehen Unklarheiten bezüglich der Auswertung und Operationalisierung dieses Endpunkts (siehe auch [28]). Das Auftreten schwerer UEs unterschied sich statistisch signifikant zugunsten von Nusinersen (n = 45 [56 %] versus Scheinbehandlung n = 33 [80 %]; OR [95 %-KI]: 0,31 [0,13; 0,76]; p < 0,010 [26]). Durch die höhere Anzahl von Todesfällen in der Scheinbehandlungsgruppe war die Beobachtungs- und somit auch die Expositionsdauer der Kinder in der Nusinersengruppe tendenziell länger, was die Ergebnisse zugunsten der Nusinersentherapie unterstreicht. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die beobachteten Ereignisse nicht ausschließlich als Nebenwirkungen der Therapie einzustufen sind, sondern

sich weitgehend durch Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung erklären lassen. Selbst wenn sich bei einzelnen UEs nachteilige Effekte zeigen würden, könnte im vorliegenden Fall eines schwerkranken Patientenkollektivs davon ausgegangen werden, dass die gezeigten Vorteile des früheren Therapiebeginns hinsichtlich des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie hinsichtlich des Endpunkts Erreichen motorischer Meilensteine dadurch nicht gänzlich aufgewogen werden würden. Einschränkend ist zu allen vorgenannten Punkten anzumerken, dass die verfügbaren Ergebnisse auf einem stark limitierten Beobachtungszeitraum beruhen, der mögliche Langzeitschäden nicht abdeckt, sodass hierüber Unklarheit besteht. Hieran schließt sich an, dass es keine Langzeitdaten zur Verträglichkeit des Arzneimittels gibt und dazu, ob langfristig möglicherweise immunologische Abwehrreaktionen auftreten können [30]. Langfristig könnte insbesondere auch die Art der Anwendung – die wiederholte intrathekale Injektion (Lumbalpunktion) – zu (S)UEs führen. In der Studie CHERISH an älteren Kleinkindern mit 5q-assoziiertes SMA wurde im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion z. B. das postpunktionelle Syndrom als Nebenwirkung beobachtet [26]. Mit der laufenden Beobachtungsstudie SHINE [31] könnte ein Teil dieser Fragen in einigen Jahren beantwortet werden. In dieser Studie werden Langzeitdaten zu Patientinnen und Patienten erfasst, die in der Interventionsgruppe der eingeschlossenen Studie ENDEAR sowie weiterer Studien wie CHERISH [32-35] oder EMBRACE [36,37] mit Nusinersen behandelt wurden.

Es bleiben auch viele weitere Fragen unbeantwortet. Bislang ist beispielsweise ungeklärt, wie lange die Behandlung fortgesetzt werden sollte. Die Verabreichung bei Patientinnen und Patienten mit Skoliose [23] oder Spondylodese [38] gestaltet sich zudem häufig schwierig und bedarf häufig einer Steuerung mithilfe bildgebender Verfahren mit Kontrastmittel, Anästhesie und meist auch einer stationären Überwachung [39,40]. Auch werden mögliche Auswirkungen der mit der intrathekalen Verabreichung einhergehenden wiederholten Anästhesien auf die Hirnentwicklung von Kleinkindern diskutiert [41-43]. Ferner steigt bei einer Steuerung der Lumbalpunktionen mittels radiologischer Verfahren das Krebsrisiko [38,44,45].

Präsymptomatischer versus symptomatischer Therapiebeginn mit Nusinersen

Es wurden keine vergleichenden Interventionsstudien identifiziert, die einen präsymptomatischen mit einem symptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen verglichen haben. Jedoch wird in der aktuell laufenden 1-armigen Studie NURTURE der Frage nachgegangen, ob ein Therapiebeginn mit Nusinersen bei Säuglingen mit frühen Formen der 5q-assoziierten SMA (Alter bei Therapiebeginn \leq 6 Wochen) bereits vor dem Einsetzen von Symptomen einen Nutzen hat [46-48].

Zu dieser Studie liegen erste Zwischenauswertungen vor [26,49], die darauf hindeuten, dass sich ein präsymptomatischer Therapiebeginn positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken könnte. Allerdings sind diese Zwischenauswertungen als sehr vorläufig zu interpretieren, da die Nachbeobachtung der Säuglinge kurz bzw. der Datenschnitt zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf durchgeführt wurde. Auch beim natürlichen Verlauf würden sich die Krankheitssymptome zu diesem Zeitpunkt womöglich noch nicht in vollem Umfang äußern.

Für ausgewählte Endpunkte hat der Hersteller vorläufige Ergebnisse der Studie NURTURE (Datenschnitt Dezember 2016) mit Ergebnissen aus der Studie ENDEAR verglichen [26]. Diese Auswertungen wurden aus folgenden Gründen nicht herangezogen:

- 1) Aufgrund des frühen Zeitpunkts des Datenschnitts der Studie NURTURE waren diese Daten noch sehr unvollständig: Für weniger als 70 % der Kinder liegen in dieser Auswertung Daten zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten vor; Ergebnisse nach 1 Jahr werden nur für 9 von 25 Kindern berichtet (36 %); unveröffentlichte Daten des Herstellers zeigen, dass mittlerweile für alle 25 Kinder Ergebnisse zum Zeitpunkt von 12 Monaten vorliegen.
- 2) Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kollektive erfolgte ab dem Zeitpunkt der 1. Dosis. Damit unterscheiden sich die Kinder hinsichtlich des Lebensalters zu jedem Messzeitpunkt um ca. 20 Wochen, da die Kinder in der Studie NURTURE im Median ca. 3 Wochen alt waren bei der 1. Dosis, während die Kinder im ENDEAR-Interventionsarm im Median 23 Wochen alt waren; ein Vergleich von Ergebnissen zu dem Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung, zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine sowie zu (S)UEs wäre nur sinnvoll interpretierbar, wenn er in demselben Lebensalter der Kinder (z. B. im Alter von 1 Jahr) erfolgen würde.
- 3) Das herangezogene Kollektiv aus der Studie ENDEAR umfasste sowohl die Kinder mit frühsymptomatischem als auch mit spätsymptomatischem Therapiebeginn; wie die vorliegende Bewertung zeigt, bestehen bei bereits vorliegender Symptomatik Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit von Nusinersen bei einem frühen versus einen späteren Therapiebeginn.

Um die grundsätzlich relevanten Daten aus der Studie NURTURE in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, wurden beim Hersteller Daten zu einem Vergleich dieser präsymptomatisch therapierten Kinder mit symptomatisch therapierten Kindern (zum Beispiel aus den Studien ENDEAR und CHERISH) angefragt, in dem oben angeführte sowie weitere Aspekte berücksichtigt werden (siehe Details in Abschnitt A3.1.1.3). Der Hersteller hat diese Daten für November 2019 in Aussicht gestellt.

Aufgrund der gegebenen Fristen für die vorliegende Bewertung konnte die Frage zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Vorbericht somit nicht beantwortet werden. Für den Abschlussbericht werden diese Daten voraussichtlich vorliegen.

Datenlage zur diagnostischen Güte

Die 2 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte weisen ein VOPT-Design auf, sodass unklar bleibt, wie viele Kinder durch die diagnostische Testung auf 5q-assoziierte SMA nicht gefunden werden. Grundsätzlich deuten die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte aber darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind.

Mit manchen der untersuchten Testverfahren können heterozygote Träger identifiziert werden [27]. Heterozygote Träger erkranken nicht an einer SMA. Die Erhebung von Informationen zum Trägerstatus im Rahmen einer Reihenuntersuchung ist nach § 16 Gendiagnostikgesetz problematisch, denn nach der Gesetzesbegründung soll ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen in Deutschland nicht zulässig sein [50]. Sofern die Einführung eines Neugeborenencreenings auf SMA in Deutschland erwogen wird, muss dies Beachtung finden.

Konsequenzen der Ergebnisse für ein Neugeborenencreening

Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn

Die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts identifizierte Evidenz zeigt auf, dass Kinder mit infantiler SMA von einem Neugeborenencreening profitieren würden. Zu Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn konnten keine relevanten Therapiestudien identifiziert werden, sodass unklar bleibt, ob auch für sie ein Neugeborenencreening von Nutzen wäre. Im Rahmen eines solchen Screenings werden jedoch alle SMA-Typen identifiziert. Die frühe Diagnose von später (erst nach Jahren) auftretender SMA hat ethische Implikationen, denn die Vorhersage, in welchem Alter die SMA bei Patientinnen und Patienten mit zum Beispiel ≥ 4 *SMN2*-Kopien ausbricht, ist weniger sicher als bei der infantilen SMA [14]. In der eingeschlossenen Diagnosestudie Chien 2017 hat die Studiengruppe aus diesem Grund versucht, Patientinnen und Patienten mit später auftretender SMA (beziehungsweise deren Eltern) nicht zu beunruhigen. Sie wurden gebeten, sich nur beim Auftreten von Symptomen zu melden. In ihrer Publikation fordert die Studiengruppe einen kritischen Umgang bezüglich des Abwägens des möglichen Nutzens und der möglichen psychologischen Schäden eines Neugeborenencreenings für Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 *SMN2*-Kopien ([14], siehe auch [51]).

Auch die Autorinnen und Autoren der 2. eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte adressieren dieses Teilkollektiv [27]. Sie fordern mehr Daten, um herauszufinden, ob Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 *SMN2*-Kopien bereits im Neugeborenenalter behandelt werden sollten und wie häufig dies geschehen sollte. Eine Übertragbarkeit der identifizierten Daten zum Therapiebeginn bei bereits symptomatischen Kindern mit einem Krankheitsbeginn im Säuglingsalter ist nicht ohne Weiteres auf Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn möglich.

Zentrale Therapiestudien ohne Berichtsrelevanz

Neben der eingeschlossenen Studie ENDEAR ist als weitere zentrale Studie CHERISH zu nennen [32-35], in der Nusinersen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit später auftretender 5q-assoziierter SMA zum Einsatz kam. In dieser multizentrischen RCT wurden 126 symptomatische Kinder auf eine Behandlung mit Nusinersen oder einer Sham-Injektion randomisiert. Einschlusskriterien waren unter anderem ein Symptombeginn im Alter von ≥ 6 Monaten sowie ein Alter bei Studieneinschluss zwischen 2 und 12 Jahren. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Nusinersengruppe bei Studieneinschluss liegt bei

4 Jahren und in der Scheinbehandlungsgruppe bei 3 Jahren. Erste Symptome zeigten sich in der Nusinersengruppe in einem mittleren Alter von 10 Monaten und in der Scheinbehandlungsgruppe von 11 Monaten. Die Krankheitsdauer (Alter bei Studieneinschluss abzüglich Alter bei Symptombeginn) betrug im Median 39 Monate (Nusinersengruppe) beziehungsweise 30 Monate (Scheinbehandlungsgruppe). Das Zeitfenster zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrug etwa 30 Monate (Nusinersengruppe) beziehungsweise 18 Monate (Scheinbehandlungsgruppe). Dies entspricht nicht der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland, da seit der Zulassung von Nusinersen mit der Therapie heutzutage in der Regel direkt nach der Diagnosestellung begonnen wird. Aus diesem Grund wurde die Studie als nicht relevant ausgeschlossen. Zudem bietet diese Studie keinen Bezug zum Neugeborenencreening. Sie hätte nicht zur Klärung der Frage beitragen können, wann bei Kindern mit später auftretender SMA, die im Rahmen eines Neugeborenencreenings identifiziert wurden, idealerweise mit der Therapie begonnen werden sollte – beispielsweise direkt nach der Geburt, beim Auftreten erster Symptome oder kurz vorher, sofern der Symptombeginn ausreichend sicher geschätzt werden kann.

Des Weiteren ist die Studie EMBRACE zum Einsatz von Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA zu nennen [36,37,52]. In dieser wurden 21 Kinder auf eine Behandlung mit Nusinersen oder einer Sham-Injektion randomisiert, die weder für einen Einschluss in die Studie ENDEAR noch für einen Einschluss in die Studie CHERISH geeignet waren. Die Studie wurde vor Kurzem abgeschlossen. Eine Vollpublikation liegt nicht vor, im Studienregistereintrag werden jedoch erste Ergebnisse berichtet [52]. Auch diese Studie wurde als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft. Die Frage eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn war nicht Gegenstand dieser Studie und hätte gegebenenfalls anhand von Subgruppenanalysen beantwortet werden können. Allerdings war die Anzahl der Kinder pro Behandlungsgruppe (Nusinersen n = 14, Sham-Injektion n = 7) zu gering, um Subgruppenanalysen gemäß der Berichtsfragestellung (früherer versus späterer Therapiebeginn) durchzuführen.

Neue Therapieansätze in der Entwicklung

Neben dem seit 2017 in Deutschland zugelassenen Arzneimittel Nusinersen gibt es weitere Therapieansätze zur Behandlung der SMA, die sich derzeit noch in der Entwicklung befinden (siehe Kapitel 1). Nennenswert sind 2 Therapieansätze, die derzeit im Zulassungsverfahren (Prime-Status) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bewertet werden. Hier handelt es sich zum einen um ein orales Arzneimittel (Risdiplam), zum anderen um eine Gensatztherapie (AVXS-101), die in den USA im Mai 2019 von der FDA für Kinder unter 2 Jahren zugelassen wurde [20,21]. Nachdem erste Studienergebnisse zu AVXS-101 darauf hindeuten, dass bei Kindern mit infantiler SMA ein früherer Behandlungsbeginn bezogen auf das Kindesalter zu einer besseren Entwicklung motorischer Meilensteine beitragen könnte, betonen Autorinnen und Autoren die Relevanz eines Neugeborenencreenings, um Kinder mit SMA frühzeitiger behandeln zu können [53]. Inwiefern Ergebnisse zu diesen Therapien zukünftig zur vorliegenden Nutzenbewertung beitragen können, kann derzeit jedoch nicht

bewertet werden, da es zunächst einer Zulassung der Therapie in Deutschland bedarf. Möglicherweise könnten für die Beantwortung der Frage des Nutzens eines Neugeborenen-screenings auf 5q-assoziierte SMA jedoch zukünftig auch vergleichende Interventionsstudien (der Screeningkette) zu anderen Therapien als Nusinersen infrage kommen.

Laufendes Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf SMA in Deutschland

Seit Januar 2018 läuft in Bayern ein Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf Cystinose und SMA [54,55]. Den verfügbaren Dokumenten sind Informationen zu entnehmen, die darauf schließen lassen, dass das Projekt beim Vorliegen einer Vollpublikation für die Bewertung der diagnostischen Güte geeignet wäre.

Es ist nicht anzunehmen, dass es sich um eine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette handelt, da ausschließlich über die Anwendung der Screeningmaßnahme berichtet wird. Eine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette müsste jedoch auch ein Vergleichskollektiv aufweisen, bei dem das herkömmliche Vorgehen ohne Screeningmaßnahme Anwendung findet.

Ob dieses Pilotprojekt dazu beitragen könnte, die Frage nach einem präsymptomatischen gegenüber einem späteren Therapiebeginn zu beantworten, kann auf Basis der verfügbaren Informationen nicht beantwortet werden. Ersten vorläufigen Ergebnissen ist lediglich zu entnehmen, dass die Mehrzahl der identifizierten Kinder, sofern möglich, präsymptomatisch behandelt wurde.

Publication Bias

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

6 Fazit

Zum Vergleich eines Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) versus kein Neugeborenencreening lagen keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette vor. Daher wurden Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren mit einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, sowie Studien zur diagnostischen Güte herangezogen, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden.

Für den **Vergleich eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn** konnte 1 kleine randomisierte kontrollierte Studie mit kurzer Beobachtungsdauer herangezogen werden, die eine medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Kindern mit infantiler 5q-assoziiertes SMA untersuchte. Anhand von Subgruppenanalysen zeigten sich für den kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine Effektunterschiede zwischen Kindern mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) und Kindern mit späterem Therapiebeginn (Krankheitsdauer > 12 Wochen). Bezüglich beider Endpunkte profitieren Kinder mehr von einem frühsymptomatischen als von einem spätsymptomatischen Therapiebeginn. Zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich jeweils keine Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Für andere Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zum **Vergleich eines prä- versus einen symptomatischen Therapiebeginn** konnten keine vergleichenden Interventionsstudien identifiziert werden. Hierzu wurden jedoch vom Hersteller Daten für den Abschlussbericht in Aussicht gestellt.

Ebenso konnten zu **Patientinnen und Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn als bei der infantilen Form** keine vergleichenden Interventionsstudien herangezogen werden.

Für die Bewertung der **diagnostischen Güte** konnten 2 Studien herangezogen werden, in denen jedoch allein die positiven Testergebnisse überprüft wurden (Verification-of-only-positive-Testers-Design). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die untersuchten Testverfahren für ein Screening bei Neugeborenen auf 5q-assoziierte SMA geeignet sind. Unklar bleibt, wie viele erkrankte Kinder nicht gefunden werden.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA im Vergleich zu keinem Screening. Dieses Ergebnis beruht einerseits auf Daten zur medikamentösen Therapie bei symptomatischen Kindern mit infantiler SMA. Andererseits basiert es auf der Eignung diagnostischer Testverfahren und der Möglichkeit, mittels Neugeborenencreening eine Vorverlegung der Diagnosestellung (und damit der Therapie) zu erlangen. Die verfügbaren Daten erlauben keine Schlüsse, ob durch das Screening identifizierte Kinder mit SMA bereits von einem präsymptomatischen Therapiebeginn profitieren würden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Kinder mit späterem Krankheitsbeginn. Derzeit unklar ist vor allem die Behandlung von im Screening identifizierten Neugeborenen mit erwartbar spätem Krankheitsbeginn (≥ 4 SMN2-Kopien).

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.12.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenen-screenings zur Früherkennung der 5q-assoziierten SMA beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 08.01.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 20.02.2019 wurde am 27.02.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.03.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Der Hintergrund (Kapitel 1) wurde um die Diagnoseklassifikation der ICD-10 erweitert; des Weiteren wurde ein Hinweis auf eine neue Gentherapie ergänzt, die im Mai 2019 in den USA zugelassen wurde; ferner wurde die Beschreibung der Diagnose mittels Blutprobe spezifiziert.
- Als Informationsquelle wurde neben der EMA auch die FDA durchsucht.
- Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung wurde in der vorliegenden Bewertung insofern spezifiziert und weit gefasst, als hierfür auch Studien berücksichtigt wurden, die mittels Subgruppenanalysen den Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichten. Eine positive Aussage zum Nutzen der Therapievorverlegung konnte sich hierbei durch eine statistisch signifikante Interaktion

(Anhaltspunkt für Unterschiede der Effekte je nach Therapiebeginn) bei gleichzeitigem Vorliegen statistisch signifikanter Behandlungseffekte zugunsten der Intervention mindestens in der Gruppe mit früherem Therapiebeginn ergeben.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [56] erstellt.

Der Nutzen eines Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA kann a) in der Identifikation betroffener Neugeborener im präsymptomatischen Zustand liegen, um sie entsprechend früher einer Therapie zuführen zu können (Therapiebeginn bereits im präsymptomatischen Zustand), oder b) auch darin, dass die Therapie unmittelbar mit dem Symptomaufreten eingeleitet werden kann (kürzere Dauer zwischen Symptomen und Therapiebeginn). Es sollen beide möglichen Nutzenszenarien [a) und b)] des Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA betrachtet werden, die auf 2 Wegen bewertet werden können. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme wie auch anhand von vergleichenden Kohortenstudien der gesamten Screeningkette und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [56]. In solchen Studien erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein SMA-Screening. Die der Interventionsgruppe zugewiesenen Neugeborenen erhalten ein 5q-assoziierte-SMA-Screening und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des Screenings gegebenenfalls eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Studien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn erfasst, die diagnostische Güte untersucht und gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt. Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Für die Untersuchung des Therapiebeginns können a) Studien zum Vergleich der Behandlung präsymptomatischer mit der Behandlung symptomatischer Patientinnen und Patienten herangezogen werden. Dann sind in einzuschließenden Studien konkrete Angaben zum Diagnosezeitpunkt und -anlass erforderlich, die für die Gruppe des früheren Therapiebeginns

den Rückschluss zulassen, dass die Betroffenen bereits im präsymptomatischen Zustand identifiziert und entsprechend präsymptomatisch einer Therapie zugeführt wurden. Der Nutzen des Screenings kann dann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer (präsymptomatischer) gegenüber einem späteren (symptomatischen) Therapiebeginn einen höheren Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

Weiter können b) Studien zum Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn herangezogen werden. Dann sind in den einzuschließenden Studien konkrete Angaben zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn erforderlich, aus denen Ergebnisse für einen Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn hergeleitet werden können. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung ist dabei unerheblich. Der Nutzen des Screenings kann in diesem Fall ebenfalls dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer (mit Einsetzen erster Symptome) gegenüber einem späteren (Therapiebeginn bei jeweils symptomatischen Patientinnen und Patienten) einen höheren Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist. Hinzukommen muss, dass das Ergebnis auf die Screeningsituation übertragbar ist.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist das 5q-assozierte-SMA-Screening bei Neugeborenen. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenencreening übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

Die Therapieoptionen und die Maßnahmen, die sich an ein positives Testergebnis anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zur Screeningkette angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenencreenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),

- Morbidität (zum Beispiel Entwicklungs- und Wachstumsstörungen wie das Erreichen motorischer Meilensteine, Krankenhausaufenthalte, durch 5q-assozierte SMA hervorgerufene Atemnot),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es ist möglich, dass aufgrund der Seltenheit der 5q-assozierten SMA keine RCTs vorliegen. In diesem Fall werden nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien für die unter Abschnitt A2.1.2 genannte Intervention ausgewertet. Gleichzeitig ist es denkbar, dass zu prüfende Interventionen einen so großen Effekt aufweisen, dass sich dieser in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt (dramatischer Effekt). Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des 5q-assozierte-SMA-Screenings bei Neugeborenen mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Auch Publikationen von Registerauswertungen (hier verstanden als retrospektive oder historische vergleichende Kohortenstudien), in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden und die Auswertung prospektiv geplant worden ist, werden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllen. Liegen keine RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe vor, so sind auf Basis vergleichender Kohortenstudien (retrospektive oder mit historischem Vergleich) Nutzensaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte SMA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte SMA (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich) (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INS6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
INS7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [57] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [58], TREND- [59] oder STROBE-Statements [60] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung

Studien, die einen Vergleich eines früheren versus einen späteren Therapiebeginn ermöglichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn muss auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Studien mit ausschließlich symptomatischen Patientinnen und Patienten müssen konkrete Angaben zur Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn enthalten.

A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer, gegebenenfalls präsymptomatischer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Bezüglich des Behandlungsbeginns bei späterem Therapiebeginn besteht keine Einschränkung. Dieser muss aber der Versorgungssituation in Deutschland entsprechen. Die Therapie besteht in einer medikamentösen Behandlung und / oder Physiotherapie.

Die Therapieoptionen und Maßnahmen, die sich an die Diagnosestellung anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zum Therapiebeginn angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenencreenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

A2.2.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Kann keine RCT identifiziert werden, wird auf nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zurückgegriffen. Ist die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Therapievorverlagerung mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt A2.1.4). Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber

gegebenenfalls bestärken. Liegen keine RCTs oder prospektiv geplanten Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe vor, so sind auf Basis vergleichender Kohortenstudien (retrospektive oder mit historischem Vergleich) Nutzaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

Einschlusskriterien	
INT1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INT5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich) (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
INT6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
INT7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [57] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [58], TREND- [59] oder STROBE-Statements [60] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Sollte sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergeben, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Charakteristika und Einschlusskriterien für diese Studien werden im Folgenden beschrieben.

A2.3.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

A2.3.2 Indextest

Als Indextest betrachtet werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren zur Testung auf 5q-assoziierte SMA unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarten. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenencreening übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

A2.3.3 Referenztest

Der Referenztest sind genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden.

A2.3.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von 5q-assoziiertes SMA ableitbar sind.

A2.3.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von 5q-assoziiertes SMA bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und auf 5q-assoziiertes SMA gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund im Indextest nachbeobachtet werden. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von 5q-assoziiertes SMA auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im VOPT-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [61] und es können Aussagen zum PPV als Maß der diagnostischen Güte getroffen werden. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit solchen Studien nicht möglich.

A2.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.3.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.3.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
D2	Indextest: Screening auf 5q-assozierte SMA unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
D3	Referenztest: genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.4)
D5	diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.3.5)
D6	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
D7	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [62] oder STROBE-Statements [60] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. SMA: spinale Muskelatrophie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.4 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen

Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur solche Wirkstoffe berücksichtigt, die am 14.01.2019 (Stichtag) in Deutschland zugelassen und im Handel waren.

A2.5 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.6 Umfassende Informationsbeschaffung

A2.6.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register (für Studien zum Therapiebeginn)

- Biogen Clinical Trial Results

Darüber hinaus wird im folgenden Studienregister nach Einträgen mit Ergebnisberichten (für Studien zum Therapiebeginn) gesucht:

- PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu den Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wird bei folgendem Hersteller:

- Biogen GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.6.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es ist vorgesehen, einzelne Recherchen für eine Studie heranzuziehen, in der die Effizienz der Studienselktion untersucht wird [56]. In diesen Fällen erfolgen beide Schritte durch 3 Personen

unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.7 Informationsbewertung und Synthese

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergibt sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

A2.7.1 Darstellung der Einzelstudien

A2.7.1.1 Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt A2.7.3 bis A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.7.1.2 Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt A2.7.3 bis A2.7.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.7.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A2.7.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

A2.7.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [63]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

A2.7.3 Metaanalysen

A2.7.3.1 Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien)

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [64] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [65]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche

Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.7.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [66] angewendet werden.

A2.7.3.2 Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte)

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [67] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einem bivariaten Modell durchgeführt [68]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [69,70]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [71].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Sollten die Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein – zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen wurden –, wird der PPV dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei kommen Likelihood-basierte Verfahren auf Basis der individuellen Patientendaten zum Einsatz. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [72].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.7.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

A2.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Dauer zwischen Symptom- und Therapiebeginn,
- diagnostische Testverfahren.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.6).

A2.7.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein

Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie von Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.1. Die letzte Suche fand am 22.02.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.1.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.2. Die letzte Suche fand am 14.03.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.2.

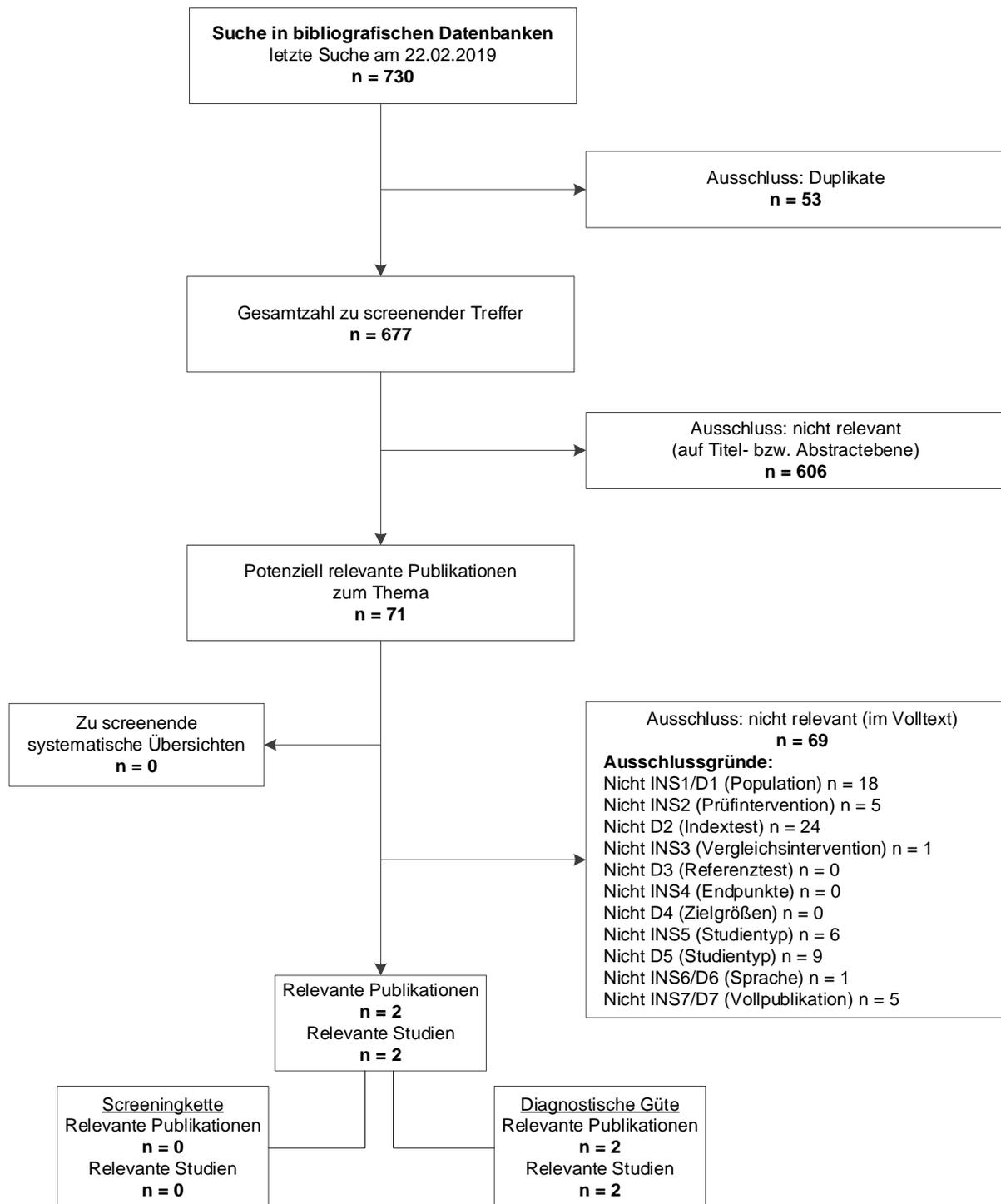


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette sowie nach Studien zur diagnostischen Güte

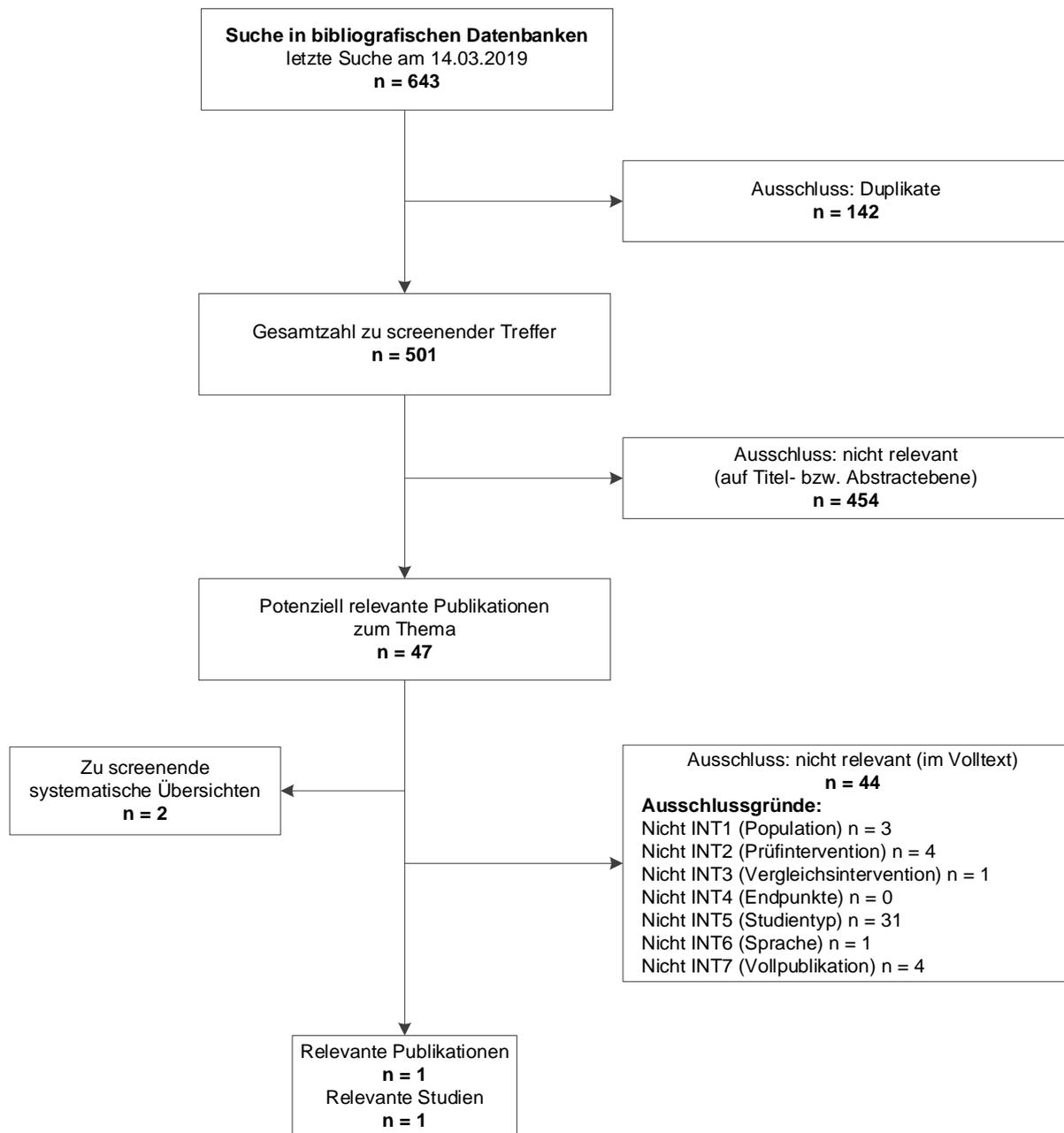


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette			
keine Studien oder Dokumente identifiziert			
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
ENDEAR	NCT02193074	ClinicalTrials.gov [73]	ja [77]
	EudraCT 2013-004422-29	EU Clinical Trials Register [74]	ja [78]
	DRKS00009141	Deutsches Register Klinischer Studien [75]	nein
	ISIS396443-CS3B	Biogen Clinical Trial Results [76]	nein
	NCT02594124 ^a	ClinicalTrials.gov [31]	nein
Studien zur diagnostischen Güte			
Chien 2017	NCT02123186	ClinicalTrials.gov [79]	nein
a: Bei diesem Eintrag handelt es sich um die laufende SHINE-Studie; es ist zu erwarten, dass dieser Studie Langzeitdaten zum Interventionsarm der Studie ENDEAR zu entnehmen sind.			

In den Studienregistern wurden zur diagnostischen Güte 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 11.03.2019 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn		
ENDEAR (Subgruppen)	Biogen GmbH	ENDEAR-Studienbericht [25], Errata [80,81], Dokument [82], Zusatzanalysen [83] ^a
a: Darüber hinaus wurden vom Hersteller 4 weitere Dokumente zur Verfügung gestellt, aus denen keine weiteren Daten herangezogen wurden. vs.: versus		

Darüber hinaus wurden vom Hersteller 2 Studienberichte weiterer Studien (NURTURE und CS3A) zur Verfügung gestellt [46,84]. Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine Dosisesskalationsstudie, die nicht zur Beantwortung der Berichtsfragestellung beitragen kann. Die Studie NURTURE ist eine 1-armige Studie, die für sich genommen ebenfalls nicht zur

Beantwortung der Berichtsfragestellung beitragen kann. Ein retrospektiver Vergleich der Daten aus der Studie NURTURE mit Daten aus den Studien ENDEAR und CHERISH könnte für den Vergleich prä- versus frühsymptomatischen Therapiebeginn allerdings von Relevanz sein, weshalb diesbezüglich eine Anfrage an den Hersteller versendet wurde.

Darüber hinaus wurden für die vorliegende Bewertung für die Studie ENDEAR weitere Anfragen an den Hersteller gestellt. Eine Übersicht über alle Anfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Vergleich früh- vs. spätsymptomatischen Therapiebeginn			
ENDEAR (Subgruppen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten für die Subgruppen Krankheitsdauer $\leq 12 / > 12$ Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientencharakteristika ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt HINE-2 ▫ Ergebnisse zu (S)UEs ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Tod ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt dauerhafte Beatmung 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten für die Subgruppen Krankheitsdauer $\leq 12 / > 12$ Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientencharakteristika ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt HINE-2 ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Tod ▫ Ergebnisse zu dem Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachforderung von unvollständigen Daten (Appendizes zum Studienbericht, Ergebnisse zu [S]UEs) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, Therapieabbrüche wegen UEs
Vergleich prä- vs. frühsymptomatischen Therapiebeginn			
angefragter Vergleich zu Daten aus NURTURE, ENDEAR, CHERISH u. a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn vs. Therapiebeginn ab Symptomen bei Kindern mit 2^a bzw. 3^b SMN2-Kopien 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnisse für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine in Form einer Grafik für Kinder mit 2 und 3 SMN2-Kopien
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachforderung: Spezifizierung des Vergleichs^{a, b}, Tabellenvorlagen für Patientencharakteristika und Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten übermittelt 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daten in Aussicht gestellt für Q4 2019

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen (Fortsetzung)

<p>a: Angefragt wurden Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus Therapiebeginn ab Symptomen bei Kindern mit 2 SMN2-Kopien mit folgenden Eckpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Population der präsymptomatischen Kohorte: ausschließlich Kinder aus NURTURE, bei denen die Therapie präsymptomatisch begonnen wurde▫ Population der Vergleichskohorte: Kinder aus ENDEAR (und ggf. vergleichbar geeigneten Studien), bei denen die Therapie mit Symptombeginn oder bis zu 12 Wochen danach begonnen wurde▫ Ergebnisse für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung, schwere UEs und SUEs, Rate der Studienabbrucher aufgrund von UEs, Rückenschmerzen (schwere UEs und SUEs), HINE-2-Veränderung, jeweils zum Lebensalter von 1 Jahr (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) und zum spätesten gemeinsamen Lebensalter (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) <p>b: Angefragt wurden Daten zu dem Vergleich präsymptomatischer Therapiebeginn versus Therapiebeginn ab Symptomen bei Kindern mit 3 SMN2-Kopien mit folgenden Eckpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Population der präsymptomatischen Kohorte: ausschließlich Kinder aus NURTURE, bei denen die Therapie präsymptomatisch begonnen wurde▫ Population der Vergleichskohorte: Kinder aus CHERISH (und ggf. vergleichbar geeigneten Studien), bei denen die Therapie mit Symptombeginn oder bis zu 14 Monate danach begonnen wurde▫ Ergebnisse für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung, schwere UEs und SUEs, Rate der Studienabbrucher aufgrund von UEs, Rückenschmerzen (schwere UEs und SUEs), HFMSE-Veränderung, jeweils zu einem möglichst frühen gemeinsamen Lebensalter (mindestens aber 2,5 Jahre; Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) und zum spätesten gemeinsamen Lebensalter (Unterschied zwischen den Kohorten bez. Alter maximal 10 %) <p>HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – subscale 2; SMN2: Survival Motor Neuron 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Zum angefragten Vergleich eines prä- versus einen frühsymptomatischen Therapiebeginn wurden bislang keine Ergebnisse, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können, zur Verfügung, aber in Aussicht gestellt (siehe Abschnitt A3.1.4).

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Es wurde 1 Dokument zu einem laufenden Pilotprojekt zum Neugeborenencreening in Deutschland ohne berichtete Ergebnisse identifiziert ([54]; siehe Abschnitt A3.1.4).

A3.1.2.3 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf der Website des G-BA wurde 1 relevantes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte. Auf der Website des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

Tabelle 9: In IQWiG-Produkten, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen oder Beschlüssen des G-BA identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
ENDEAR	Dossier Modul 4 [26]

A3.1.2.4 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.5 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.6 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht und sonstige Dokumente aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette			
keine Studien identifiziert			
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn			
ENDEAR	ja [85]	ja [31,73-76] ^a / ja [77,78]	ja [25,80-83] [26] ^b
Studien zur diagnostischen Güte			
Chien 2017	ja [14]	ja [79] / nein	nein
Kraszewski 2018	ja [27]	nein / nein	nein
a: In der laufenden Studie SHINE wurden u. a. Kinder, die in ENDEAR behandelt wurden, weiter beobachtet. Daher wurde der SHINE-Registereintrag [31] hier der Studie ENDEAR zugeordnet. b: öffentlich zugänglich auf der Website des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 11 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 11: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette				
keine Studien identifiziert				
Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn				
keine Studien identifiziert				
Studien zur diagnostischen Güte				
NCT03217578	Studienregistereintrag, NCT03217578 [86]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	250 000	laufend (31.12.2019)
NCT03554343	Studienregistereintrag, NCT03554343 [87]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	180 000	laufend (31.07.2021)
NCT03655223	Studienregistereintrag, NCT03655223 [88]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	400 000	laufend (12/2022)
Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf SMA in Bayern	Informationsblatt [54]	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	200 000	laufend (unbekannt)
SMA: spinale Muskelatrophie; VOPT: Verification of only positive Testers				

Nach Redaktionsschluss wurde 1 Publikation identifiziert [89], deren Zugehörigkeit zu dem Pilotprojekt „Neugeborenencreening auf SMA in Bayern“ für den Abschlussbericht überprüft wird und deren Daten – sofern berichtsrelevant – im Abschlussbericht berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurde für den Vergleich prä- versus frühsymptomatischen Therapiebeginn durch die Herstelleranfrage und durch die Suche in Studienregistern die laufende 1-armige Studie NURTURE identifiziert (Hersteller [46], EudraCT 2014-002098-12 [48], NCT02386553 [47]). In dieser werden seit 2015 25 Kinder präsymptomatisch behandelt und bis 2022 beobachtet. Die Kohorte ließe sich mit einer Kohorte frühsymptomatisch behandelter Kinder vergleichen. Ein solcher retrospektiver Vergleich wurde beim Hersteller angefragt (vgl. Abschnitt A3.1.1.3).

A3.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette

Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette konnten nicht identifiziert werden. Daher erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette – zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn (Abschnitt A3.3), zum anderen anhand von Studien zur diagnostischen Güte (Abschnitt A3.4).

A3.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Für die Untersuchung des Vergleichs früherer versus späteren Therapiebeginn wurden Studien bzw. Daten aus Studien zu 2 Vergleichen herangezogen – zum einen zum Vergleich präsymptomatischer versus symptomatischen Therapiebeginn, zum anderen zum Vergleich frühsymptomatischer versus spätsymptomatischen Therapiebeginn. Zum Vergleich präsymptomatischer versus symptomatischen Therapiebeginn konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden (siehe Kapitel 5). Für den Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn bei Symptomatik konnten Daten aus 1 RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

A3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden wird die Studie ENDEAR mit Daten zum Vergleich früh- versus spätsymptomatischen Therapiebeginn anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 12), Details der Prüf- und Vergleichsintervention (Tabelle 13) sowie Ein- und Ausschlusskriterien (

Tabelle 14) dargestellt. Eine Übersicht über wesentliche Patientencharakteristika erfolgt speziell für die relevanten Subgruppen (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen oder > 12 Wochen) in Tabelle 15, da primär die Ergebnisse dieser Subgruppen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Charakteristika für das Gesamtstudienkollektiv können öffentlich zugänglichen Dokumenten entnommen werden [26,85].

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
ENDEAR	RCT doppelblind multizentrisch (31 Zentren)	122	Nusinersen (intrathekale Injektion) + BSC	Scheinbehandlung (Sham-Injektion) + BSC	Nordamerika, Europa, Asien, Australien 08/2014 bis 11/2016	2 koprimary: Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-2- Responder), Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung ^b sekundäre: Gesamtüberleben, dauerhafte Beatmung ^b , (S)UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: ≥ 16 Stunden Beatmung/Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage ohne akutes reversibles Ereignis oder Tracheotomie</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – subscale 2; N: Patientenzahl; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
ENDEAR	intrathekale Injektion von Nusinersen an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und 302 Die Dosis von 12 mg bei einem Alter \geq 2 Jahre wurde anhand des geschätzten altersentsprechenden CSF-Volumens angepasst, sodass kleineren Kindern eine entsprechend geringere Dosis appliziert wurde.	Scheinbehandlung: kleiner Einstich am unteren Rücken, der verbunden wurde an Tag 1, 15, 29, 64, 183 und 302	Best supportive Care; dies umfasste medikamentöse und nicht medikamentöse supportive Maßnahmen, z. B. Behandlung von UEs, Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich sowie Ernährung
CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; k. A.: keine Angabe; UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ENDEAR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \leq 7 Monate ▪ 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie aufgrund einer Gendeletion oder Compound-heterozygoten Deletion oder Mutation im <i>SMN1</i>-Gen ▪ 2 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens ▪ Krankheitsbeginn im Alter von \leq 6 Monaten ▪ adäquater Ernährungsstatus ▪ Körpergewicht \geq 3. Perzentil nach länderspezifischem Richtwert ▪ Gestationsalter 37 bis 42 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoxämie (Sauerstoffsättigung $<$ 96 %, ohne Beatmung) ▪ SMA-Symptome bei Geburt oder innerhalb der 1. Lebenswoche ▪ Infekte mit notwendiger systemischer antiviraler oder antimikrobieller Therapie ▪ Hirn- oder Rückenmarkserkrankungen, z. B. Tumoren oder Erkrankungen mit Einfluss auf die Zirkulation der cerebrospinalen Flüssigkeit ▪ Implantat eines ZNS-Katheters ▪ medikamentöse Vorbehandlung der SMA
HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; SMA: spinale Muskelatrophie; <i>SMN1</i> : Survival Motor Neuron 1; <i>SMN2</i> : Survival Motor Neuron 2; WHO: World Health Organization; ZNS: zentrales Nervensystem		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)		Krankheitsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)	
	Nusinersen	Scheinbehandlung	Nusinersen	Scheinbehandlung
ENDEAR				
N	34	18	46	23
Geschlecht [w], n (%)	18 (53)	7 (39)	25 (54)	17 (74)
Alter bei Symptombeginn [Wochen], Median (Spannweite)	6 (3–18)	8 (1–20)	8 (2–16)	8 (4–16)
Alter bei Diagnose [Wochen], Median (Spannweite)	9 (0–22)	10 (2–25)	12 (2–29)	20 (12–30)
Erkrankungsdauer [Wochen], Median (Spannweite) ^a	8 (0–12)	9 (0–12)	16 (12–26)	18 (13–23)
Alter bei 1. Dosis [Wochen], Median (Spannweite) ^b	16 (7–34)	19 (4–33)	28 (18–35)	30 (20–37)
a: Differenz zwischen Alter bei Studieneinschluss und Alter bei Symptombeginn				
b: In den Herstellerunterlagen finden sich Angaben in unterschiedlichen Zeiteinheiten. Zur Vereinheitlichung wurden alle in Wochen ausgedrückt.				
MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Kinder; n: Anzahl Kinder in Kategorie; w: weiblich				

A3.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
ENDEAR	ja	ja	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	niedrig
a: Die Therapie wurde unverblindet verabreicht. Keine Angaben zu weiterbehandelnden Personen b: Anhänge und Kapitel des Studienberichts wurden nicht übermittelt.							

A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden werden je Endpunkt jeweils die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Subgruppen tabellarisch dargestellt.

A3.3.2.1 Kombiniertes Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung umfasste die Ereignisse Tod und eine Beatmung über ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei gleichzeitiger Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie. Akute reversible Ereignisse waren prädefiniert und jeder Fall wurde durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Gremium (Endpoint Adjudication Committee) geprüft.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Tabelle 17: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Studie	Endpunkt- übergeifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Tabelle 18: Ergebnisse – kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung

Subgruppe	Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)					Krankheitsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)					Interaktionstest	
	Nusinersen		Scheinbehandlung		Nusinersen vs. Scheinbehandlung HR [95 %-KI]; p-Wert	Nusinersen		Scheinbehandlung		Nusinersen vs. Scheinbehandlung HR [95 %-KI]; p-Wert		
Studie Endpunkt	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^a Kinder mit Ereignis n (%)	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^a Kinder mit Ereignis n (%)		N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^a Kinder mit Ereignis n (%)	N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^a Kinder mit Ereignis n (%)		N	10 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^a Kinder mit Ereignis n (%)
ENDEAR												
kombinierter Endpunkt	34	29,0 [k. A.] ^b 6 (18)	18	6,0 [k. A.] ^b 12 (67)	0,16 [0,06; 0,44]; < 0,001 ^{b, c}	46	7,9 [k. A.] ^b 25 (54)	23	4,3 [k. A.] ^b 16 (70)	0,82 [0,43; 1,54]; 0,533 ^{b, c}	0,008 ^d	
Komponente Zeit bis Tod ^{b, e}	34	n. e. 3 (9)	18	10 [k. A.] 7 (39)	0,22 [0,06; 0,86]; 0,030 ^c	46	12,0 [k. A.] 10 (22)	23	5,1 [k. A.] 9 (39)	0,46 [0,18; 1,12]; 0,088 ^c	0,383 ^d	
Komponente Zeit bis dauerhafte Beatmung ^e	34	k. A. 3 (9)	18	k. A. 6 (33)	0,16 [0,04; 0,63]; 0,009 ^f	46	k. A. 15 (33)	23	k. A. 7 (30)	1,00 [0,41; 2,45]; 0,997 ^f	0,040	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ergebnisse – kombinierter Endpunkt Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung (Fortsetzung)

a: Die mediane Zeit und das 25 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis wurden in mindestens 1 Behandlungsgruppe nicht erreicht, daher wurden die Ergebnisse zum 10 %-Quantil dargestellt.

b: Die Daten stammen aus unveröffentlichten Dokumenten des Herstellers.

c: Cox-Regression adjustiert für die Krankheitsdauer zum Studieneinschluss

d: eigene Berechnung

e: Gesamtzahl der Ereignisse im Studienverlauf

f: Cox-Regression

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus

Der Interaktionstest zeigt eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen früh- und spätsymptomatischer Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 / > 12 Wochen) bei Kindern mit infantiler SMA ($p = 0,008$). Der Effekt zugunsten von Nusinersen beim früh-symptomatischen Therapiebeginn (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,06; 0,44]; $p < 0,001$) war dabei statistisch signifikant im Gegensatz zum nicht statistisch signifikanten Unterschied beim spätsymptomatischen Therapiebeginn (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,43; 1,54]; $p = 0,533$). Die HRs der Einzelkomponenten und des kombinierten Endpunkts wurden in den Dokumenten unterschiedlich berechnet. Die Ergebnisse der Einzelkomponenten zeigen, dass der Effekt des kombinierten Endpunkts nicht nur auf 1 der Einzelkomponenten basiert.

A3.3.2.2 Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie ENDEAR für die berichtsrelevanten Subgruppen vor. Dieser Endpunkt wird als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt und dargestellt (siehe Abschnitt A3.3.2.1).

A3.3.2.3 Krankheitsspezifisches Überleben

Der Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

A3.3.2.4 Erreichen motorischer Meilensteine

Zu dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde von den 2 in der Studie verwendeten Instrumenten der HINE-2 in Form von Responderanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Definition der Gesamtscore-Responder basierte auf 7 von 8 einzelnen Meilensteinkategorien des HINE-2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Das bewusste Greifen wurde von der Studiengruppe aus den Analysen ausgeschlossen, da dieser motorische Meilenstein auch von Kindern mit SMA ohne Behandlung zu großen Teilen erreicht werden kann. Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1) ≥ 1 -Punkt-Verbesserung in den Kategorien Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Laufen oder ≥ 2 -Punkt-Verbesserung in der Kategorie Strampeln und / oder Erreichen des Maximalscores in der Kategorie Strampeln, (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden dabei als Non-Responder gewertet.

Diese Form der Gesamtscore-Responder-Auswertung erlaubt keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse, da Kinder, die als Responder definiert waren, zeitgleich Verbesserungen und Verschlechterungen in den einzelnen Kategorien erfahren konnten und hier zudem die Art der in den Kategorien untersuchten motorischen Fähigkeiten von unterschiedlich hoher Bedeutung für die Entwicklung sein kann. Gemeinsam mit den Ergebnissen zu den einzelnen motorischen Meilensteinkategorien (Items) konnten diese Daten jedoch interpretiert werden (siehe Abschnitt 4.3.4.4 und Tabelle 20).

Responder bei den einzelnen Items waren analog zu den Einzelteilen beim Gesamtscore definiert (≥ 1 -Punkt-Verbesserung in allen Kategorien mit Ausnahme der Kategorie Strampeln mit ≥ 2 -Punkt-Verbesserung; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder gewertet).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine

Tabelle 19: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Erreichen motorischer Meilensteine

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine

Tabelle 20: Ergebnisse – Responder Erreichen motorischer Meilensteine HINE-2

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)						Interaktionstest p-Wert	
	Nusinersen		Scheinbehandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Scheinbehandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	RD ^a	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^c	N	n (%)	N	n (%)	RD ^a	[95 %-KI] ^b		p-Wert ^c
ENDEAR															
HINE-2 gesamt	34	24 (71)	18	0 (0)	0,71	[0,55; 0,86]	< 0,001	46	17 (37)	23	0 (0)	0,37	[0,23; 0,51]	< 0,001	0,003
Strampeln ^d	32 ^e	10 (31)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	2 (5)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
Kopfkontrolle ^f	32 ^e	21 (66)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	12 (29)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
Drehen ^f	32 ^e	18 (56)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	7 (17)	21 ^e	1 (5)	–	–	–	–
Sitzen ^f	32 ^e	16 (50)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	5 (12)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
Krabbeln ^f	32 ^e	6 (19)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	2 (5)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
Stehen ^f	32 ^e	5 (16)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	2 (5)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
Gehen ^f	32 ^e	0 (0)	16 ^e	0 (0)	–	–	–	41 ^e	0 (0)	21 ^e	0 (0)	–	–	–	–
a: Da keine Ereignisse in der Kontrollgruppe auftraten, wurde auf eine Berechnung eines relativen Effektmaßes (OR) verzichtet und stattdessen die Risikodifferenz (RD) herangezogen; eigene Berechnung. b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [90]]) d: Responder: Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala von insgesamt 5 Entwicklungsstufen; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder bewertet e: Anzahl ausgewerteter Kinder im Efficacy Set mit mindestens 6-monatiger (Studientag 183) Nachbeobachtung f: Responder: Verbesserung um ≥ 1 Punkt auf der Skala von insgesamt 3 bis 5 Entwicklungsstufen; verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder bewertet HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – subscale 2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; RD: Risikodifferenz; vs.: versus															

A3.3.2.5 Entwicklungs- und Wachstumsstörungen

Neben dem Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurden in der Studie ENDEAR weitere Entwicklungs- und Wachstumsstörungen mittels HINE (Subskalen 1 und 3) erhoben. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine verwertbaren Daten vor.

A3.3.2.6 Krankenhausaufenthalte

Für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lagen Daten für die berichtsrelevanten Subgruppen vor [26]. Berichtet wurde die Rate von Hospitalisierungen pro Jahr. Dazu wurde die Gesamtzahl der Ereignisse in Bezug zu den Patientenjahren mittels Rate Ratio verglichen, ohne die Abhängigkeit von wiederholten Ereignissen, wie z. B. mehrfachen Krankenhausaufenthalten eines Kindes zu berücksichtigen. Diese Auswertung wurde daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Angaben, für wie viele Kinder in den jeweiligen Subgruppen überhaupt eine Hospitalisierung erfolgte, lagen nicht vor.

A3.3.2.7 Atemnot

Atemnot wurde im Rahmen der Studie als UE (Preferred Term) erfasst. Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen keine Daten vor.

A3.3.2.8 Dauerhafte Beatmung

Der Endpunkt Beatmung wurde in der Studie über den kombinierten Endpunkt hinaus in 5 unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben, darunter 2 zur dauerhaften Beatmung. Für die berichtsrelevanten Subgruppen lagen Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen zur dauerhaften Beatmung vor. Herangezogen wurden die Daten zur Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Beatmung, die als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Zeit bis Tod oder dauerhafte Beatmung berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse der Teilkomponente finden sich in Tabelle 18 in Abschnitt A3.3.2.1.

A3.3.2.9 Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Der Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurde in der Studie ENDEAR erfasst und war definiert als alle UEs, die während des gesamten Studienzeitraums in die Systemorganklasse (SOC) der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums als primäre SOC oder sekundäre SOC und als schwerwiegend eingestuft wurden. Seltene Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Untersuchungen wurden dabei nicht berücksichtigt.

Für die berichtsrelevanten Subgruppen zur Krankheitsdauer lagen Daten lediglich in Form des p-Werts des Interaktionstests zum Effektmaß Rate Ratio vor. Dazu wurde die Gesamtzahl der Ereignisse in Bezug zu den Patientenjahren mittels Rate Ratio verglichen, ohne die Abhängigkeit von Ereignissen innerhalb eines Kindes zu berücksichtigen. Angaben, wie viele

Kinder in den jeweiligen Subgruppen ein oder mehrere Ereignisse hatten, lagen nicht vor. Diese Auswertung wurde daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

A3.3.2.10 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs sowie Therapieabbruch wegen UEs dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial zu SUEs

Tabelle 21: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu SUEs

Tabelle 22: Ergebnisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)							Inter- aktions- test
	Nusinersen		Scheinbehand- lung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
ENDEAR															
mindestens 1 SUE	34	25 (74)	18	17 (94)	0,16	[0,02; 1,41]	0,100	46	36 (78)	23	22 (96)	0,16	[0,02; 1,37]	0,095	0,999
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis															

Schwere unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial zu schweren unerwünschten Ereignissen

Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungs- potenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkt- spezifisches Verzerrungs- potenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu schweren unerwünschten Ereignissen

Tabelle 24: Ergebnisse – schwere unerwünschte Ereignisse

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)							Interaktions-test p-Wert
	Nusinersen		Schein-behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein-behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
ENDEAR															
mindestens 1 schweres UE	34	18 (53)	18	16 (89)	0,14	[0,03; 0,71]	0,017	46	27 (59)	23	17 (74)	0,50	[0,17; 1,51]	0,219	0,203
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis															

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Verzerrungspotenzial zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungs- potenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkt- spezifisches Verzerrungs- potenzial
ENDEAR	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Keine Angaben zur Verteilung der Begleitbehandlung in den Subgruppen; aus den Angaben für die Gesamtpopulation geht hervor, dass vielfältige Begleitbehandlungen erfolgten						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 26: Ergebnisse – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Subgruppe	Erkrankungsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn)							Erkrankungsdauer > 12 Wochen (spätsymptomatischer Therapiebeginn)							Interaktions- test p-Wert
	Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			Nusinersen		Schein- behandlung		Scheinbehandlung vs. Nusinersen			
	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	N	n (%)	N	n (%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
ENDEAR															
Therapie- abbrüche wegen UEs	34	3 (9)	18	7 (39)	0,15	[0,03; 0,69]	0,015	46	10 (22)	23	9 (39)	0,43	[0,15; 1,29]	0,132	0,274
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Kinder mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Kinder; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis															

A3.3.2.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

A3.3.2.12 Metaanalysen

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

A3.3.2.13 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

A3.3.2.14 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse und / oder Interaktionstests über die in den Abschnitten A3.3.2.1, A3.3.2.4 und A3.3.2.10 genannten hinaus durchgeführt.

A3.4 Studien zur diagnostischen Güte

A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Studien zur diagnostischen Güte anhand der Studiencharakteristika (Tabelle 27) und Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 28) dargestellt. Zur Studienpopulation wurden in den beiden eingeschlossenen Studien keine Angaben gemacht, die über die Anzahl ausgewerteter Neugeborener hinausgehen. Es wurde weder das Alter noch die Geschlechterverteilung beschrieben. Eine Übersicht über Details des Indextests und des Referenzstandards gibt Tabelle 29.

Tabelle 27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign	Anzahl ausgewerteter Neugeborener n	Studienziel	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
Chien 2017	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	120 267	Beschreibung der Ergebnisse eines 5q-assoziierte-SMA-Screenings in Taiwan	Taiwan: 11/2014–09/2016	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^a
Kraszewski 2018	prospektive diagnostische Kohortenstudie, VOPT	3826	Beschreibung der Ergebnisse eines 5q-assoziierte-SMA-Screenings in New York State	USA, New York State: 01/2016–01/2017	richtig-positive, falsch-positive Testergebnisse, PPV ^a
a: In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber richtig-positive Testergebnisse angegeben oder aber es liegen Angaben vor, die eine entsprechende Einordnung erlauben. Der PPV kann selbst berechnet werden. PPV: positiver prädiktiver Wert; SMA: spinale Muskelatrophie; VOPT: Verification of only positive Testers					

Tabelle 28: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Chien 2017	▪ k. A.	▪ k. A.
Kraszewski 2018	▪ k. A.	▪ Neugeborene mit akuter Erkrankung oder angeborenen Anomalien auf der neonatalen Intensivstation
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 29: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Indextests	Referenzstandard
Chien 2018	2-stufiger Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Deletion mit Filterkartenblut 1. RT-PCR mit TaqMan SNP Genotypisierung 2. ddPCR von derselben Probe bei positivem Screeningergebnis zwecks Absicherung und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion mittels MLPA mit frischem Vollblut und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
Kraszewski 2018	Nachweis der homozygoten <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion mittels Multiplex TaqMan qPCR mit Filterkartenblut (Bestimmung der <i>SMN1</i> -Exon-7-Kopienzahl durch die 2- $\Delta\Delta$ Ct-Methode); nachgeschaltete Sequenzierung zur Absicherung	genetische Analyse in einem externen Labor in Bezug auf homozygote <i>SMN1</i> -Exon-7-Deletion und Bestimmung der Anzahl der <i>SMN2</i> -Kopien
ddPCR: digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion; MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation; qPCR: quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; RT-PCT: Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; <i>SMN1</i> : Survival Motor Neuron 1; <i>SMN2</i> : Survival Motor Neuron 2; SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismus		

A3.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [63] (siehe Abschnitt A2.7.2.2).

Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 30 ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 Studien zur diagnostischen Güte dargestellt.

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Chien 2017	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Kraszewski 2018	unklar	unklar	niedrig	niedrig	hoch

Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

In der folgenden Tabelle 31 ist die Bewertung zu den Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts dargestellt.

Tabelle 31: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Chien 2017	gering	gering	gering	gering
Kraszewski 2018	gering	unklar	gering	gering

A3.4.2 Ergebnisse zu den Zielgrößen

A3.4.2.1 Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert

Die nachfolgende Tabelle 32 stellt die Ergebnisse der 2 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests dar. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum PPV erfolgte nicht, da die verwendeten Testverfahren in den Studien differieren. Die rechte Spalte zeigt den PPV für jede einzelne Studie.

Tabelle 32: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	n	Test-positive im Indextest	Indextest	Trennwert	Referenzstandard	Trennwert	RP	FN	FP	RN	PPV	[95 %-KI]
Chien 2018	120 267	7	RT-PCR, ddPCR	$\Delta Rn < 1$, k. A.	MLPA	k. A.	7	k. A. ^a	0	k. A.	100	[64,6; 100] ^b
Kraszewski 2018	3826	1	qPCR	RQ = 0	genetische Analyse in externem Labor	k. A.	1	k. A.	0	k. A.	100	[20,7; 100] ^b

a: Der Publikation waren keine Angaben zu systematisch erfassten falsch-negativen Ergebnissen zu entnehmen; es wurde aber beschrieben, dass den Autorinnen und Autoren keine falsch-negativen Fälle bekannt waren; zudem wurde in der Publikation beschrieben, dass sie – anhand eines SMA-Registers – fortführen, nach übersehenen Fällen spät auftretender SMA zu suchen.

b: eigene Berechnung; KI nach Wilson

ddPCR: digitale Tröpfchen-Polymerase-Kettenreaktion; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation; n: Anzahl ausgewerteter Neugeborener; PPV: positiver prädiktiver Wert; qPCR: quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion; Rn: Normalized Reporter Fluorescence Intensity; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; RQ: relative Häufigkeit der Anzahl an Genkopien; RT-PCR: Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion

A3.4.2.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

A3.4.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten identifiziert.

Dabei handelte es sich um 1 Cochrane-Review [91] und 1 systematische Übersichtsarbeit der American Academy of Neurology [9]. Beide hatten nicht die Bewertung eines Neugeborenen-screensings auf SMA im Fokus, sondern die Behandlung der SMA. Im Cochrane-Review wurde körperliches Training beim SMA-Typ III untersucht. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren zwischen 10 und 48 Jahre alt. Eine Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Bericht war somit nicht gegeben. Die Übersichtsarbeit aus den USA unterzog Nusinersen einer systematischen Bewertung. Die in dieser Übersichtsarbeit herangezogenen Studien wurden auch im Rahmen der Informationsbeschaffung für den vorliegenden Bericht identifiziert. Aufgrund der anderen Ausrichtung (Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf SMA) wurden im vorliegenden Bericht nicht alle dieser Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Kapitel 5).

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Unterscheidung der klinischen Formen der SMA

Im Stellungnahmeverfahren wurde Bezug genommen auf die im Hintergrund des Berichtsplans beschriebene Unterteilung der 5q-assozierten SMA in 4 verschiedene Typen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Typenunterteilung mittlerweile nicht mehr trennscharf vorgenommen werden könne und die SMA als Krankheitskontinuum zu betrachten sei. Die in Deutschland angewandte ICD-10-Codierung zur Diagnoseklassifikation nehme diese Tatsache auf, indem eine Einteilung in eine infantile SMA und eine sonstige vererbte SMA erfolge. Der Hintergrund des vorliegenden Berichts wurde um diese Unterteilung der ICD-10 ergänzt.

Nutzenbewertung auf Basis von Subgruppenanalysen

Für die Bewertung eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik wurden ausschließlich Subgruppenanalysen aus 1 RCT herangezogen. Diese stellen die auf absehbare Zeit beste wissenschaftliche Evidenz für die Bewertung dieser Fragestellung dar, wie im Folgenden dargelegt wird:

Bei der RCT ENDEAR handelt es sich um eine zentrale Zulassungsstudie zu Nusinersen, in der die herangezogenen Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer a priori geplant waren und die Randomisierung nach dem Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer stratifiziert wurde. In einem solchen Fall kann die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen angenommen werden [56]. Es ist darüber hinaus nicht zu erwarten, dass im Nachgang zu dieser Zulassungsstudie weitere prospektive Studien durchgeführt werden, die den Vergleich eines frühsymptomatischen mit einem spätsymptomatischen Therapiebeginn bei bekannter Diagnose zum Zuteilungszeitpunkt untersuchen. Gegen diese Verifizierung der beobachteten Effekte

sprechen ethische Überlegungen, denn die aktuelle Versorgungssituation sieht vor, den betroffenen symptomatischen Kindern die verfügbare Therapie unmittelbar nach der Diagnose zukommen zu lassen. Ungeachtet dessen war den Herstellerunterlagen kein Hinweis auf eine solche prospektive nicht randomisierte vergleichende Studie zum Therapiebeginn zu entnehmen.

Anders ist die Situation bei der Bewertung eines präsymptomatischen gegenüber einem symptomatischen Therapiebeginn. Zu dieser Fragestellung wurden keine vergleichenden Studien identifiziert. Es wurden jedoch Daten zu einem entsprechenden retrospektiven Vergleich beim Hersteller angefragt, die noch ausstehen (siehe Kapitel 5 und Abschnitt A3.1.1.3). Des Weiteren deuten vorläufige Ergebnisse zu einem laufenden Pilotprojekt zum Neugeborenencreening auf SMA darauf hin, dass diesem Projekt ebenfalls Daten zu einem präsymptomatischen Therapiebeginn zu entnehmen sein könnten [55].

Grenze für einen früh- und spätsymptomatischen Therapiebeginn

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zur Unterscheidung eines früh- und spätsymptomatischen Therapiebeginns die zeitliche Grenze von 12 Wochen ab Symptombeginn als angemessen bewertet. Dieses Vorgehen basierte auf folgenden Annahmen und Hintergründen:

Die tatsächliche derzeitige Zeitspanne zwischen Symptombeginn und genetischer Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn in Deutschland ist unbekannt. Einer systematischen Übersicht auf Basis internationaler Studien kann jedoch entnommen werden, dass diese Spanne sich zwischen den unterschiedlichen Typen der SMA stark unterscheidet und bei der infantilen Form der SMA durchschnittlich 3,6 Monate beträgt [15]. Als gegeben wurde angenommen, dass in Deutschland seit der Zulassung von Nusinersen die Behandlung zumindest von Neugeborenen bzw. Kindern mit 5q-assoziierter SMA i. d. R. unmittelbar nach der Diagnosestellung beginnt und dass eine genetische Diagnosesicherung auch vollumfänglich möglich ist. Die aus der Studie ENDEAR herangezogenen Daten der geplanten Subgruppenanalysen zur Krankheitsdauer (\leq bzw. $>$ 12 Wochen zwischen Alter des Kindes bei Symptombeginn und Alter bei Studieneinschluss) wurden demnach im Sinne eines Vergleichs eines früh- versus einen spätsymptomatischen Therapiebeginn als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext bewertet. Die Subgruppenergebnisse dieser Studie gewinnen zusätzlich dadurch an Bedeutung, dass auch die Randomisierung in der Studie stratifiziert nach der Krankheitsdauer erfolgte, d. h., es wurde die Voraussetzung geschaffen, dass sich die Kinder mit einer Krankheitsdauer \leq bzw. $>$ 12 Wochen zu Studienbeginn etwa gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilen konnten.

A5 Literatur

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124.
2. Orphanet. Spinale Muskelatrophie, proximale, Typ 1 [online]. 07.2009 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=83330.
3. Orphanet. Spinale Muskelatrophie, proximale [online]. 07.2009 [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=70.
4. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010; 12(3): 145-152.
5. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; 80(1): 155-165.
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 1027-1049.
7. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem* 2015; 61(2): 412-419.
8. Dobrowolski SF, Pham HT, Downes FP, Prior TW, Naylor EW, Swoboda KJ. Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling. *Clin Chem* 2012; 58(6): 1033-1039.
9. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.
10. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: a possible resolution. *Neuromuscul Disord* 1995; 5(1): 3-5.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2): 157-167.
12. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany): meeting report. *Neuromuscul Disord* 1992; 2(5-6): 423-428.
13. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 946-951.

14. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr* 2017; 190: 124-129.e1.
15. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 293-300.
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. G12.-: spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome [online]. In: ICD-10-GM Version 2019. 21.09.2018 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-g10-g14.htm#G12>.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Datenbankeintrag zu: Spinraza 12mg Injektionslösung; Biogen; Ampullen [online]. In: ABDA-Fertigarzneimittel. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/abda-datenbank/datenbankinformation-abda-fertigarzneimittel/>.
18. European Medicines Agency. Spinraza: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 27.12.2018 [Zugriff: 25.01.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf.
19. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of olesoxime in patients with spinal muscular atrophy (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2018 [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628743>.
20. AveXis. Single-dose gene replacement therapy clinical trial for patients with spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2018 [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03461289>.
21. Food and Drug Administration. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2019 [Zugriff: 18.06.2019]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>.
22. Messina S. New directions for SMA therapy. *J Clin Med* 2018; 7(9): 251.
23. Vill K, Blaschek A, Schara U, Kölbel H, Hohenfellner K, Harms E et al. Spinale Muskelatrophie: Zeit für das Neugeborenencreening? *Nervenarzt* 2017; 88(12): 1358-1366.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 05.09.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf.

25. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
26. Biogen. Nusinersen (Spinraza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) [online]. 30.06.2017 [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1991/2017-06-30_Modul4A_Nusinersen.pdf.
27. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018; 20(6): 608-613.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nusinersen: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 02.10.2017 [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
29. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Supplementary appendix to "Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377: 1723-32" [online]. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1702752/suppl_file/nejmoa1702752_appendix.pdf.
30. Prakash V. Spinraza: a rare disease success story. *Gene Ther* 2017; 24(9): 497.
31. 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*. 30.01.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>.
32. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-635.
33. 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*. 21.02.2018 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537>.
34. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 14.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18.

35. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with later-onset spinal muscular atrophy [CHERISH]: study ISIS 396443-CS4; clinical study report synopsis [online]. In: Biogen Clinical Trial Results. 06.06.2017 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Content/Studies/CS4%20Biogen.com%20Packet.pdf>.
36. 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. 16.01.2019 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02462759>.
37. Biogen Idec Research. A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33.
38. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418803246.
39. Lorenz HM, Kühnle I, Edler J, Hobbiebrunken E, Wilichowski E, Tsaknakis K et al. Intrathekale Nusinersen-Therapie bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie und Wirbelsäulendeformitäten. *Klin Padiatr* 2018; 230(4): 231-233.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Nusinersen: mündliche Anhörung; 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. [Zugriff: 31.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017_11_06_Wortprotokoll_Nusinersen_D-294.pdf.
41. Hache M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol* 2016; 31(7): 899-906.
42. Psaty BM, Platt R, Altman RB. Neurotoxicity of generic anesthesia agents in infants and children: an orphan research question in search of a sponsor. *JAMA* 2015; 313(15): 1515-1516.
43. Food and Drug Administration. FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: <https://www.fda.gov/media/104705/download>.
44. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380(9840): 499-505.

45. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol* 2019; 266(1): 183-194.
46. Biogen. An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy: study 232SM201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
47. 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*. 27.08.2018 [Zugriff: 20.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553>.
48. Biogen Idec Research. An open-label study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of ISIS 396443 delivered intrathecally to subjects with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 20.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12.
49. Gräfe KA. Therapie schon vor den ersten Symptomen starten. *Pharm Ztg* [online] 31.07.2019. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/therapie-schon-vor-den-ersten-symptomen-starten>.
50. Bundesregierung. Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG); Drucksache 16/10532 [online]. 13.10.2008 [Zugriff: 14.03.2019]. URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>.
51. King NMP, Bishop CE. New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Ther* 2017; 24(9): 534-538.
52. Biogen. A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or spoSIS 396443-CS4: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 03.05.2019 [Zugriff: 27.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003657-33/results>.
53. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2a study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol* 13.05.2019 [Epub ahead of print].
54. Nennstiel U, Hohenfellner K, Müller-Felber W, Röschinger W. Neugeborenen-Screening auf Cystinose und Spinale Muskelatrophie. *Bayer Aztebl* 2018; (3): 107.

55. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Olgemöller B, Burggraf S, Harms E et al. Ergebnisse aus einem Jahr Neugeborenen Screening hinsichtlich spinaler Muskelatrophie in Deutschland. *Nervenheilkunde* 2019; 38(5): 279-280.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
57. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
58. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
59. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
60. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
61. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
62. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.
63. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
64. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
65. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
66. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.

67. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
68. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
69. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
70. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
71. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
72. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-based comparison of methods for meta-analysis of proportions and rates [online]. 11.2013 [Zugriff: 22.01.2019]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076998/pdf/PubMedHealth_PMH0076998.pdf.
73. 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: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>.
74. Isis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29.
75. Isis Pharmaceuticals. Eine randomisierte, doppelblinde, scheinbehandlungskontrollierte Phase-3-Studie zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von intrathekal verabreichtem ISIS 396443 bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009141>.
76. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report synopsis [online]. In: *Biogen Clinical Trial Results*. 10.02.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Content/Studies/CS3b%20Biogen.com%20Packet.pdf>.
77. 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: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02193074>.

78. Isis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.07.2017 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004422-29/results>.
79. National Taiwan University Hospital. Newborn screening for spinal muscular atrophy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.11.2016 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02123186>.
80. Biogen. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report erratum 3 [unveröffentlicht]. 2017.
81. Ionis Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; clinical study report erratum 4 [unveröffentlicht]. 2017.
82. Servais L, Farrar M, Finkel RS, Kirschner J, Muntoni F, Sun P et al. Nusinersen demonstrates greater efficacy in infants with shorter disease duration: final results from the ENDEAR study in infants with spinal muscular atrophy (SMA) [Poster]. 22nd International Annual Congress of the World Muscle Society; 03-07102017; Saint Malo, Frankreich.
83. Biogen. A phase 3, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ISIS 396443 administered intrathecally in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS 396443-CS3B; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
84. Ionis Pharmaceuticals. A study to assess the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of nusinersen (ISIS 396443) delivered intrathecally to patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: study ISIS396443-CS3A; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
85. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377(18): 1723-1732.
86. Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. Neonatal spinal muscular atrophy (SMA) screening (SMA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.08.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217578>.
87. Centre Hospitalier Régional de la Citadelle. Sun may arise on SMA: newborn screening of SMA in Belgium; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.11.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554343>.

88. RTI International. Early check: expanded screening in newborns; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.12.2018 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655223>.

89. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Glück B, Keitel LM, Landt O et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Eur J Hum Genet 30.07.2019 [Epub ahead of print].

90. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

91. Bartels B, Montes J, Van der Pol WL, De Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. Cochrane Database Syst Rev 2019; (3): CD012120.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

A6.1.1 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

1. Bartels B, Montes J, Van der Pol WL, De Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (3): CD012120.
2. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

A6.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette sowie Studien zur diagnostischen Güte

Nicht INS1/D1

1. Ar Rochmah M, Harahap NIF, Niba ETE, Nakanishi K, Awano H, Morioka I et al. Genetic screening of spinal muscular atrophy using a real-time modified COP-PCR technique with dried blood-spot DNA. *Brain Dev* 2017; 39(9): 774-782.
2. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* 2009; 98(5): 865-872.
3. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): 142-146.
4. Cao YY, Zhang WH, Qu YJ, Bai JL, Jin YW, Wang H et al. Diagnosis of spinal muscular atrophy: a simple method for quantifying the relative amount of survival motor neuron gene 1/2 using sanger DNA sequencing. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131(24): 2921-2929.
5. Chen WJ, Wu ZY, Wang N, Lin MT, Mu-Rong SX. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using denaturing high-performance liquid chromatography. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; 22(3): 291-293.
6. Corcia P, Khoris J, Couratier P, Mayeux-Portas V, Bieth E, De Toffol B et al. SMN1 gene study in three families in which ALS and spinal muscular atrophy co-exist. *Neurology* 2002; 59(9): 1464-1466.
7. Evans MC, Cherry JJ, Androphy EJ. Differential regulation of the SMN2 gene by individual HDAC proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414(1): 25-30.
8. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70(2): 358-368.

9. Gitlin JM, Fischbeck K, Crawford TO, Cwik V, Fleischman A, Gonye K et al. Carrier testing for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010; 12(10): 621-622.
10. Harahap NI, Harahap IS, Kaszynski RH, Nurputra DK, Hartomo TB, Pham HT et al. Spinal muscular atrophy patient detection and carrier screening using dried blood spots on filter paper. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16(2): 123-129.
11. Ibrahim S, Moatter T, Saleem AF. Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children. *Neurol India* 2012; 60(3): 294-298.
12. Kim CA, Passos-Bueno MR, Marie SK, Cerqueira A, Conti U, Marques-Dias MJ et al. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. *Genet Mol Biol* 1999; 22(4): 487-492.
13. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Nusinersen for paediatric-onset spinal muscular atrophy: first line. Birmingham: NIHR HSRIC; 2016.
14. Rashnonejad A, Onay H, Atik T, Atan Sahin O, Gokben S, Tekgul H et al. Molecular genetic analysis of survival motor neuron gene in 460 Turkish cases with suspicious spinal muscular atrophy disease. *Iranian Journal of Child Neurology* 2016; 10(4): 30-35.
15. Sivanesan S, Howell MD, Didonato CJ, Singh RN. Antisense oligonucleotide mediated therapy of spinal muscular atrophy. *Transl Neurosci* 2013; 4(1): 1-7.
16. Sumner CJ, Kolb SJ, Harmison GG, Jeffries NO, Schadt K, Finkel RS et al. SMN mRNA and protein levels in peripheral blood: biomarkers for SMA clinical trials. *Neurology* 2006; 66(7): 1067-1073.
17. Zappata S, Tiziano F, Neri G, Brahe C. Deletions in the SMN gene in infantile and adult spinal muscular atrophy patients from the same family. *Hum Genet* 1996; 97(3): 315-318.
18. Zarkov M, Stojadinovic A, Sekulic S, Barjaktarovic I, Peric S, Kekovic G et al. Association between the SMN2 gene copy number and clinical characteristics of patients with spinal muscular atrophy with homozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(10): 859-863.

Nicht INS2

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical review report: nusinersen (Spinraza); CADTH common drug review [online]. 01.2018 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf_NBK533989.pdf.
2. MacKenzie A. Sense in antisense therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 761-763.
3. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Wirth B et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002; 4(1): 20-26.

4. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 91(20): 923-933.

5. Rose NC, Wick M. Current recommendations: screening for Mendelian disorders. *Semin Perinatol* 2016; 40(1): 23-28.

Nicht D2

1. Anhuf D, Eggermann T, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Determination of SMN1 and SMN2 copy number using TaqMan technology. *Hum Mutat* 2003; 22(1): 74-78.

2. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(12): 830-838.

3. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother* 2019; 53(1): 61-69.

4. Dobrowolski SF, Pham HT, Downes FP, Prior TW, Naylor EW, Swoboda KJ. Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling. *Clin Chem* 2012; 58(6): 1033-1039.

5. Eggermann T, Eggermann K, Elbracht M, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. A new splice site mutation in the SMN1 gene causes discrepant results in SMN1 deletion screening approaches. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(2): 146-149.

6. Haider MZ, Moosa A, Dalal H, Habib Y, Reynold L. Gene deletion patterns in spinal muscular atrophy patients with different clinical phenotypes. *J Biomed Sci* 2001; 8(2): 191-196.

7. Hamzi K, Bellayou H, Itri M, Nadifi S. PCR-RFLP, sequencing, and quantification in molecular diagnosis of spinal muscular atrophy: limits and advantages. *J Mol Neurosci* 2013; 50(2): 270-274.

8. Jedrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, Kostera-Pruszczyk A, Milewski M, Jurek M et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(8): 930-934.

9. Kesari A, Idris MM, Chandak GR, Mittal B. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy patients from India. *Exp Mol Med* 2005; 37(3): 147-154.

10. Koul R, Al Futaisi A, Chacko A, Rao V, Simsek M, Muralitharan S et al. Clinical and genetic study of spinal muscular atrophies in Oman. *J Child Neurol* 2007; 22(10): 1227-1230.

11. Kubo Y, Nishio H, Saito K. A new method for SMN1 and hybrid SMN gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015; 60(5): 233-239.

12. Liang YH, Chen XL, Yu ZS, Chen CY, Bi S, Mao LG et al. Deletion analysis of SMN1 and NAIP genes in Southern Chinese children with spinal muscular atrophy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10(1): 29-34.
13. Marini M, Sasongko TH, Watihayati MS, Atif AB, Hayati F, Gunadi et al. Allele-specific PCR for a cost-effective & time-efficient diagnostic screening of spinal muscular atrophy. *Indian J Med Res* 2012; 135(1): 31-35.
14. Niba ETE, Ar Rochmah M, Harahap NIF, Awano H, Morioka I, Iijima K et al. SMA diagnosis: detection of SMN1 deletion with real-time mCOP-PCR system using fresh blood DNA. *Kobe J Med Sci* 2017; 63(3): E80-E83.
15. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Wilson RB. Spinal muscular atrophy genetic testing experience at an academic medical center. *J Mol Diagn* 2002; 4(1): 53-58.
16. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1608-1616.
17. Seo J, Singh NN, Ottesen EW, Lee BM, Singh RN. A novel human-specific splice isoform alters the critical C-terminus of survival motor neuron protein. *Sci Rep* 2016; 6: 30778.
18. Shafeghati Y, Teymourian S, Babamohammadi G, Afrouzan F, Almadani N, Karimi-Nejad R et al. Molecular diagnosis Iranian patients with spinal muscular atrophy. *Arch Iran Med* 2004; 7(1): 47-52.
19. Sheng-Yuan Z, Xiong F, Chen YJ, Yan TZ, Zeng J, Li L et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(9): 978-984.
20. Shin S, Park SS, Hwang YS, Lee KW, Chung SG, Lee YJ et al. Deletion of SMN and NAIP genes in Korean patients with spinal muscular atrophy. *J Korean Med Sci* 2000; 15(1): 93-98.
21. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem* 2015; 61(2): 412-419.
22. Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D et al. Multiplex droplet digital PCR method applicable to newborn screening, carrier status, and assessment of spinal muscular atrophy. *Clin Chem* 2018; 64(12): 1753-1761.
23. Wadman RI, Stam M, Jansen MD, Van der Weegen Y, Wijngaarde CA, Harschnitz O et al. A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. *PLoS One* 2016; 11(11): e0167087.
24. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M et al. Cost effectiveness of nusinersen in the treatment of patients with infantile-onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2019; 37(6): 04. 845-865.

Nicht INS3

1. Zaldivar T, Montejo Y, Acevedo AM, Guerra R, Vargas J, Garofalo N et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology* 2005; 65(4): 636-638.

Nicht INS5

1. Grafe KA. Spinale Muskelatrophie: Test soll ins Neugeborenen-Screening. *Pharm Ztg* 2018; 163(34): 16.
2. Howell RR. Fifty years of newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 4-5.
3. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien. *Med Genet* 2009; 21(3): 349-357.
4. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Hahnen E, Meng G, Voit T, Hanefeld F et al. Apparent autosomal recessive inheritance in families with proximal spinal muscular atrophy affecting individuals in two generations. *Am J Hum Genet* 1996; 59(5): 1163-1165.
5. Swoboda KJ. Seize the day: newborn screening for SMA. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(7): 1605-1607.
6. Wadman M. Newborn screening urged for fatal neurological disorder. *Science* 2018; 360(6396): 1385.

Nicht D5

1. Czech C, Tang W, Bugawan T, Mano C, Horn C, Iglesias VA et al. Biomarker for spinal muscular atrophy: expression of SMN in peripheral blood of SMA patients and healthy controls. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139950.
2. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(1): 24-28.
3. He J, Zhang QJ, Lin QF, Chen YF, Lin XZ, Lin MT et al. Molecular analysis of SMN1, SMN2, NAIP, GTF2H2, and H4F5 genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy. *Gene* 2013; 518(2): 325-329.
4. Kabra M, Arora S, Maria A, Aggarwal R. Preserved umbilical cord facilitates antenatal diagnosis of spinal muscular atrophy. *Indian Pediatr* 2003; 40(5): 415-418.
5. Kaneko K, Arakawa R, Urano M, Aoki R, Saito K. Relationships between long-term observations of motor milestones and genotype analysis results in childhood-onset Japanese spinal muscular atrophy patients. *Brain Dev* 2017; 39(9): 763-773.
6. Liu Z, Zhang P, He X, Liu S, Tang S, Zhang R et al. New multiplex real-time PCR approach to detect gene mutations for spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 141.

7. Pyatt RE, Mihal DC, Prior TW. Assessment of liquid microbead arrays for the screening of newborns for spinal muscular atrophy. *Clin Chem* 2007; 53(11): 1879-1885.

8. Pyatt RE, Prior TW. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2006; 8(7): 428-437.

9. Wathiyati MS, Zabidi-Hussin AMH, Tang TH, Matsuo M, Nishio H, Zilfalil BA. Corrigendum: deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients (*Pediatrics International* 2007; 49 (1): 11-14). *Pediatr Int* 2007; 49(2): 303.

Nicht INS6/D6

1. Vinas PCI, Martin HI, Zaldivar VT, Garofalo GN, Zayas GM, Guerra BR et al. Molecular evaluation in infantile spinal muscular atrophy. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84(5): 499-504.

Nicht INS7/D7

1. Aartsma-Rus A. FDA approval of nusinersen for spinal muscular atrophy makes 2016 the year of splice modulating oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2017; 27(2): 67-69.

2. Bürglen L, Spiegel R, Ignatius J, Cobben JM, Landrieu P, Lefebvre S et al. SMN gene deletion in variant of infantile spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995; 346(8970): 316-317.

3. Clayton EW, Brothers KB. State-offered ethnically targeted reproductive genetic testing. *Genet Med* 2016; 18(2): 126-127.

4. Prasad V. Cost-effectiveness of nusinersen for spinal muscular atrophy: reply. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701-702.

5. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(11): 697-699.

A6.2.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Nicht INT1

1. Fehlings DL, Kirsch S, McComas A, Chipman M, Campbell K. Evaluation of therapeutic electrical stimulation to improve muscle strength and function in children with types II/III spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(11): 741-744.

2. Montes J, Garber CE, Kramer SS, Montgomery MJ, Dunaway S, Kamil-Rosenberg S et al. Single-blind, randomized, controlled clinical trial of exercise in ambulatory spinal muscular atrophy: why are the results negative? *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(4): 463-470.

3. Shrader JA, Kats I, Kokkinis A, Zampieri C, Levy E, Joe GO et al. A randomized controlled trial of exercise in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(7): 739-747.

Nicht INT2

1. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018; 57(1): 142-146.

2. Porro F, Rinchetti P, Magri F, Riboldi G, Nizzardo M, Simone C et al. The wide spectrum of clinical phenotypes of spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014; 346(1-2): 35-42.
3. Rustler V, Daggelmann J, Streckmann F, Bloch W, Baumann FT. Whole-body vibration in children with disabilities demonstrates therapeutic potentials for pediatric cancer populations: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019; 27(2): 395-406.
4. Schoser B, Fong E, Geberhiwot T, Hughes D, Kissel JT, Madathil SC et al. Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 52.

Nicht INT3

1. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-635.

Nicht INT5

1. Aartsma-Rus A. FDA approval of nusinersen for spinal muscular atrophy makes 2016 the year of splice modulating oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2017; 27(2): 67-69.
2. Aartsma-Rus A. Genetic therapies for spinal muscular atrophy type 1. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 111-112.
3. Ameri AA. Spinale Muskelatrophie (SMA): Antisense-Oligonukleotid Nusinersen bei SMA zugelassen. *Psychopharmakotherapie* 2017; 24(5): 239-240.
4. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: a cohort study. *Neurology* 2018; 91(14): e1312-e1318.
5. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: the case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(9): 551-559.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report: Nusinersen (Spinraza); CADTH common drug review [online]. 01.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534118/pdf/Bookshelf_NBK534118.pdf.
7. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016; 86(10): 890-897.
8. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother* 2019; 53(1): 61-69.
9. Corey DR. Synthetic nucleic acids and treatment of neurological diseases. *JAMA Neurology* 2016; 73(10): 1238-1242.

10. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci* 2017; 20(4): 497-499.
11. Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander): evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54(3): 402-406.
12. Diener HC. Nusinersen im Vergleich zu Placebo bei Kindern mit Krankheitsbeginn nach dem 6. Lebensmonat. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25(4): 215-216.
13. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(9): 937-942.
14. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017-3026.
15. Finsterer J, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *J Mol Neurosci* 2016; 58(3): 321-329.
16. Garg S. Management of scoliosis in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: a literature review. *J Pediatr Rehabil Med* 2016; 9(1): 23-29.
17. Geraci AP, Black K, Jin M, Rimler S, Evans A. Transforaminal lumbar puncture for intrathecal nusinersen administration. *Muscle Nerve* 2018; 58(1): E4-E5.
18. Gerrity MS, Prasad V, Obley AJ. Concerns about the approval of nusinersen sodium by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med* 2018; 178(6): 743-744.
19. Hoy SM. Nusinersen: A review in 5q spinal muscular atrophy. *CNS Drugs* 2018; 32(7): 689-696.
20. Ioos C. There are other ways to manage spinal muscular atrophy type 1. *Chest* 2005; 127(4): 1463-1464.
21. La Foresta S, Faraone C, Sframeli M, Vita GL, Russo M, Profazio C et al. Intrathecal administration of Nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a single Italian center. *Neurol Sci* 2018; 39(11): 1961-1964.
22. Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52(4): 559-567.
23. Montes J, Garber CE, Kramer SS, Montgomery MJ, Dunaway S, Kamil-Rosenberg S et al. A randomized, controlled clinical trial of exercise in patients with spinal muscular atrophy: methods and baseline characteristics. *J Neuromuscul Dis* 2014; 1(2): 151-161.
24. Orrell RW. Motor neuron disease: systematic reviews of treatment for ALS and SMA. *Br Med Bull* 2010; 93(1): 145-159.

25. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(7): 582-585.
26. Pearlman S, Pourmand R. Evaluation of a patient presenting with progressive weakness and atrophy of the upper extremities. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003; 5(1): 51-59.
27. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 135-143.
28. Preisler N, Andersen G, Thogersen F, Crone C, Jeppesen TD, Wibrand F et al. Effect of aerobic training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). *Neurology* 2009; 72(4): 317-323.
29. Sansone VA, Albamonte E, Salmin F, Casiraghi J, Pirola A, Bettinelli M et al. Intrathecal nusinersen treatment for SMA in a dedicated neuromuscular clinic: an example of multidisciplinary and integrated care. *Neurol Sci* 2019; 40(2): 327-332.
30. Sansone VA, Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Albamonte E et al. A 5-center experience with intrathecal administration of nusinersen in SMA1 in Italy letter to the editor of european journal of pediatric neurology regarding the manuscript "single-center experience with intrathecal administration of nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1" written by pechmann and colleagues". *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(4): 729-731.
31. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Dubowitz V, Emery AEH, Forst R, Granata C et al. Guidelines for symptomatic therapy in spinal muscular atrophy (SMA). *Acta Cardiomiologica* 1995; 7(2): 61-66.

Nicht INT6

1. Vasconcellos Jorge MGA, Carrapatoso BC, Fernandes ABS. Physical therapy in spinal muscular atrophy type I: a literature review. *Revista Neurociencias* 2013; 21(3): 402-407.

Nicht INT7

1. Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy. *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59(1517): 50-52.
2. Nusinersen use in spinal muscular atrophy. *Pediatrics* 2019; 143(1): e20183335.
3. Prasad V. Cost-effectiveness of Nusinersen for spinal muscular atrophy: reply. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701-702.
4. Richardson RC. Cost-effectiveness of Nusinersen for spinal muscular atrophy. *JAMA Pediatrics* 2018; 172(7): 701.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht INS5/INT5/D5

1. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2016 [online]. 07.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2016.pdf.
2. Evidence-based Review Group. Evidence-based review of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA): final report (v5.2) [online]. 13.03.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf>.
3. Institute for Clinical and Economic Review. Spinraza and Zolgensma for spinal muscular atrophy: effectiveness and value: draft evidence report [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/07/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf.
4. Prior TW, Finanger E. Spinal muscular atrophy [online]. In: GeneReviews. 22.12.2016 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
5. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien. Med Genet 2017; 29(1): 21-34.

Nicht INS7/INT7/D7

1. Bertini E, Hwu WL, Reyna SP, Farwell W, Gheuens S, Sun P et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE study. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21(Suppl 1): e14.
2. Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, Chiriboga C, Kuntz N, Sun P et al. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study. Neuromuscul Disord 2017; 27(Suppl 2): S210.
3. Nennstiel U, Hohenfellner K, Müller-Felber W, Röschinger W. Neugeborenen-Screening auf Cystinose und spinale Muskelatrophie: Pilotprojekt in Bayern hat begonnen. Bayer Aztebl 2018; 73(3): 107.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

A7.1.1 Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette und Studien zur diagnostischen Güte

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 21, 2019

#	Searches
1	exp muscular atrophy, spinal/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp infant/
5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
6	or/4-5
7	neonatal screening/
8	and/3,7
9	*mass screening/
10	screen*.ti,ab.
11	or/9-10
12	and/3,6,11
13	exp smn complex proteins/
14	exp exons/
15	(smn1* or smn2* or (smn* adj1 ("1" or "2"))).ti,ab.
16	(survival* adj3 motor* adj1 neuron*).ti,ab.
17	(exon7* or (exon* adj1 "7")).ti,ab.
18	or/13-17
19	and/3,6,18
20	or/8,12,19
21	20 not (exp animals/ not humans.sh.)
22	21 not (comment or editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 February 21

#	Searches
1	exp spinal muscular atrophy/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp infant/
5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
6	or/4-5
7	newborn screening/
8	and/3,7
9	screen*.ti,ab.
10	and/3,6,9
11	survival motor neuron protein/
12	survival motor neuron protein 1/
13	survival motor neuron protein 2/
14	smn1 gene/
15	smn2 gene/
16	protein smn1/
17	protein smn2/
18	exon/
19	(smn1* or smn2* or (smn* adj1 ("1" or "2"))).ti,ab.
20	(survival* adj3 motor* adj1 neuron*).ti,ab.
21	(exon7* or (exon* adj1 "7")).ti,ab.
22	or/11-21
23	and/3,6,22
24	or/8,10,23
25	24 not medline.cr.
26	25 not (exp animal/ not exp human/)
27	26 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
28	27 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2019

ID	Search
#1	[mh "muscular atrophy, spinal"]
#2	(spinal* near/1 muscular* near/1 atroph*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "infant"]
#5	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab
#6	#4 or #5
#7	[mh ^"neonatal screening"]
#8	#3 and #7
#9	[mh ^"mass screening"]
#10	screen*:ti,ab
#11	#9 or #10
#12	#3 and #6 and #11
#13	[mh "smn complex proteins"]
#14	[mh "exons"]
#15	(smn1* or smn2* or (smn* near/1 (1 or 2))):ti,ab
#16	(survival* near/3 motor* near/1 neuron*):ti,ab
#17	(exon7* or (exon* near/1 7)):ti,ab
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#3 and #6 and #18
#20	#8 or #12 or #19 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#21	#8 or #12 or #19 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES
2	(spinal* AND muscular* AND atroph*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Infant EXPLODE ALL TREES
5	(newborn* OR neonat* OR pediatric* OR infant*)
6	#4 OR #5
7	MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening
8	#3 AND #7
9	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening
10	(screen*)

Line	Search
11	#9 OR #10
12	#3 AND #6 AND #11
13	MeSH DESCRIPTOR SMN Complex Proteins EXPLODE ALL TREES
14	MeSH DESCRIPTOR Exons EXPLODE ALL TREES
15	(smn1* OR smn2* OR (smn* NEXT (1 OR 2)))
16	(survival* AND motor* AND neuron*)
17	(exon7* OR (exon* NEXT 7))
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#3 AND #6 AND #18
20	#8 OR #12 OR #19
21	(#20) IN HTA

A7.1.2 Suchstrategien für vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 2 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 13, 2019

#	Searches
1	exp muscular atrophy, spinal/
2	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp physical therapy modalities/
5	rehabilitation.fs.
6	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
7	(therap* adj3 (manual* or physical*)).ti,ab.
8	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) adj1 training*).ti,ab.
9	nusinersen*.mp.
10	or/4-9
11	and/3,10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 13, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 13, 2019

#	Searches
1	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
2	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
3	(therap* and (manual* or physical*)).ti,ab.
4	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) and training*).ti,ab.
5	nusinersen*.mp.
6	or/2-5
7	and/1,6
8	7 not (comment or editorial).pt.
9	8 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 March 13

#	Searches
1	spinal muscular atrophy/
2	exp hereditary spinal muscular atrophy/
3	(spinal* adj1 muscular* adj1 atroph*).ti,ab.
4	or/1-3
5	physiotherapy/
6	exp kinesiotherapy/
7	massage/
8	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*).ti,ab.
9	(therap* adj3 (manual* or physical*)).ti,ab.
10	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) adj1 training*).ti,ab.
11	nusinersen*.mp.
12	or/5-11
13	and/4,12

#	Searches
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2019

ID	Search
#1	[mh "muscular atrophy, spinal"]
#2	(spinal* near/1 muscular* near/1 atroph*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "physical therapy modalities"]
#5	[mh /rh]
#6	(physiotherap* or exercise* or gymnastic* or massage* or mobilization* or stretching*):ti,ab
#7	(therap* near/3 (manual* or physical*)):ti,ab
#8	((muscle* or relaxation* or strength* or endurance* or fitness* or physical* or restistance*) near/1 training*):ti,ab
#9	nusinersen*
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	#3 and #10 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#12	#3 and #10 in Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Muscular Atrophy, Spinal EXPLODE ALL TREES
2	(spinal* AND muscular* AND atroph*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Physical Therapy Modalities EXPLODE ALL TREES
5	(physiotherap* OR exercise* OR gymnastic* OR massage* OR mobilization* OR stretching*)

Line	Search
6	(therap* AND (manual* OR physical*))
7	((muscle* OR relaxation* OR strength* OR endurance* OR fitness* OR physical* OR restistance*) AND training*)
8	(nusinersen*)
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#3 AND #9
11	(#10) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
spinal muscular atrophy

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nusinersen OR isis396443 OR isis-396443 OR (isis 396443)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
spinal muscular atrophy

4. Biogen Clinical Trial Results

Anbieter: Biogen

- URL: <http://clinicalresearch.biogen.com/Study/ByProduct/18>

Suchstrategie
Search by Product / SPINRAZA (nusinersen)