MOTORISCHE MEILENSTEINE GEMÄSS WHO

SCHOLAR ROCK, INC

PRÜFPLAN-ID
SRK-015-003

DATUM
02-Dez-2021

VERSION
Final V 1.0

TITEL DES PRÜFPLANS:
Doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Apitegromab (SRK-015) bei Patienten mit später einsetzender spinaler Muskelatrophie, die eine Hintergrundtherapie mit Nusinersen oder Risdiplam erhalten (SAPPHIRE)

Einführung

Die Leistungskriterien der multizentrische Wachstumsreferenzstudie (Multicentre Growth Reference Study, MGRS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden zur Bewertung der Meilensteine der motorischen Entwicklung von Patienten der SRK-015-003-Studie herangezogen.

TABELLE 1. Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG) für sechs grobmotorische Meilensteine

Grobmotorische Meilensteine	MGRSG Leistungskriterien
Sitzen ohne Festhalten	Das Kind sitzt aufrecht mit aufrechtem Kopf für mindestens 10 Sekunden. Das Kind benutzt keine Arme oder Hände, um das Gleichgewicht zu halten oder die Körperhaltung zu unterstützen.
Krabbeln auf Händen und Knien	Das Kind bewegt sich abwechselnd auf Händen und Knien vorwärts oder rückwärts. Der Bauch berührt den Untergrund nicht. Die Bewegungen sind kontinuierlich und aufeinanderfolgend, mindestens drei nacheinander.
Stehen mit Hilfe	Das Kind steht aufrecht auf beiden Füßen und hält sich mit beiden Händen an einem unbeweglichen Gegenstand (z. B. Möbel) fest, ohne sich anzulehnen. Der Körper berührt den unbeweglichen Gegenstand nicht, und die Beine tragen den größten Teil des Körpergewichts. Das Kind steht also mit Hilfe mindestens 10 Sekunden lang.
Gehen mit Hilfe	Das Kind befindet sich in aufrechter Position mit geradem Rücken. Das Kind geht seitwärts oder vorwärts, indem es sich mit einer oder beiden Händen an einem unbeweglichen Gegenstand (z. B. Möbel) festhält. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt. Das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte.
Allein Stehen	Kind steht in aufrechter Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehenspitzen) mit geradem Rücken. Die Beine tragen 100 % des Gewichts des Kindes. Das Kind berührt dabei keine Personen oder Gegenstände. Es steht mindestens 10 Sekunden lang allein.
Allein Gehen	Das Kind macht eigenständig mindestens fünf freie Schritte in aufrechter Position mit geradem Rücken. Ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere einen Großteil des Körpergewichts trägt. Das Kind berührt dabei keine Personen oder Gegenstände.

Testdurchführung

Die Leistungskriterien der Multicentre Growth Reference Study Group (MGRSG) für sechs grobmotorische Meilensteine sollten wie unten beschrieben herangezogen werden. Bewertungen für jeden Meilenstein sollten abgeschlossen und entsprechend auf dem Bewertungsarbeitsblatt dokumentiert werden.

1. <u>Sitzen ohne Festhalten</u>

ABB. 1

Beschreibung: Das Kind ist in der Lage, das Gleichgewicht des Rumpfes und des Kopfes ohne externe Unterstützung oder den Einsatz von Armen und Händen zu halten. Das Kind sitzt aufrecht mit aufrechtem Kopf (d. h. nicht nach vorne gebeugt). Eine der unteren Gliedmaßen ist normalerweise angewinkelt.

Kriterien: (a) Der Kopf des Kindes ist aufrecht; (b) das Kind benutzt nicht die Arme oder Hände, um das Gleichgewicht zu halten oder den Körper abzustützen; (c) das Kind sitzt mindestens 10 Sekunden lang aufrecht.

Testverfahren: Mit dem Gesicht zum Kind und einem Lächeln bringt der Untersucher das Kind in eine sitzende Position. Der Untersucher gibt dem Kind dann ein Spielzeug, das es mit beiden Händen anfassen soll, sodass es nicht in der Lage ist, die Arme zum Abstützen zu benutzen.

2. <u>Krabbeln auf Händen und Knien</u>

ABB. 2

Beschreibung: Dies ist eine Phase einer kontrollierteren Bewegung mit dem Bauch nach unten, die sich auf die Handflächen-Knie-Position bezieht, mit abwechselnden Bewegungen der oberen und unteren Gliedmaßen: Der rechte Arm und das linke Bein bewegen sich synchron vorwärts oder rückwärts und umgekehrt in ähnlich geordneten aufeinanderfolgenden Bewegungen.

Kriterien: (a) Abwechselnde Bewegung vorwärts oder rückwärts auf Händen und Knien; (b) der Bauch des Kindes berührt den Untergrund nicht; (c) kontinuierliche und aufeinanderfolgende Bewegungen, mindestens drei nacheinander.

Testverfahren: Der Untersucher bringt das Kind in die Bauchlage, wobei der Bauch vom Untergrund abgehoben ist. Der Untersucher stellt sich vor das Kind, etwa 120 bis 150 cm entfernt. Wenn das Kind nicht von sich aus krabbelt, zeigt der Untersucher dem Kind ein Spielzeug oder einen Gegenstand, der die visuelle Aufmerksamkeit des Kindes auf sich zieht. Der Untersucher (manchmal mithilfe der Betreuungsperson) versucht dann, das Kind dazu zu bringen, zum Spielzeug zu krabbeln und danach zu greifen.

3. <u>Stehen mit Hilfe</u>

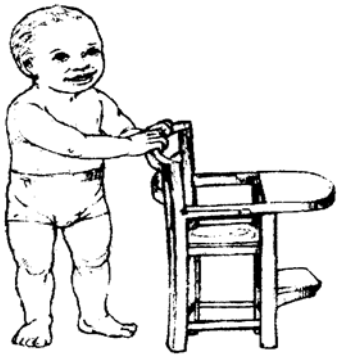

ABB. 3

Beschreibung: Dies ist der erste direkte Schritt zur aufrechten beidbeinigen Fortbewegung, bei der das Kind zum ersten Mal gefordert ist, ein gewisses Gleichgewicht des gesamten Körpergewichts zu halten, um sich vorwärts bewegen zu können. Das hervorstechende Merkmal ist, ob das Kind sein Gewicht tatsächlich halten kann, wenn es sich mit beiden Händen an einem unbeweglichen Gegenstand (z. B. einem Möbelstück) festhält, ohne sich vorzubeugen oder den Körper am unbeweglichen Gegenstand anzulehnen.

Kriterien: (a) Das Kind steht aufrecht auf beiden Füßen; (b) das Kind hält sich mit beiden Händen an einem unbeweglichen Gegenstand fest, ohne sich anzulehnen; (c) der Körper des Kindes berührt den unbeweglichen Gegenstand nicht; (d) die Beine des Kindes stützen den größten Teil des Körpergewichts des Kindes; (e) das Kind steht so mindestens 10 Sekunden lang mit Hilfe.

Testverfahren: Der Untersucher bringt das Kind in eine stehende Position, sodass die Beine das Körpergewicht tragen. Das Kind wird in einer Entfernung positioniert, aus der beide Hände, aber nicht der Körper, einen unbeweglichen Gegenstand erreichen und sich daran festhalten können. So wird der größte Teil des Körpergewichts von den eigenen Füßen des Kindes getragen. Der Untersucher sollte überprüfen, ob sich das Kind nicht an dem unbeweglichen Gegenstand anlehnt oder seinen Körper darauf abstützt. Die Höhe des unbeweglichen Gegenstands sollte ungefähr der Bauchhöhe des Kindes entsprechen.

4. <u>Gehen mit Hilfe</u>.

ABB. 4

Beschreibung: Dies beinhaltet den bewussten Versuch, Schrittbewegungen und Haltungsanpassungen zu diesem Zweck auszuführen, während man sich an einem unbeweglichen Gegenstand (z. B. Möbel) zum Abstützen festhält.

Kriterien: (a) Das Kind befindet sich in einer aufrechten Position mit geradem Rücken; (b) das Kind geht

seitwärts oder vorwärts, indem es sich mit einer oder beiden Händen an einem unbeweglichen Gegenstand festhält; (c) ein Bein bewegt sich vorwärts, während das andere einen Teil des Körpergewichts trägt; (d) das Kind macht auf diese Weise mindestens fünf Schritte.

Testverfahren: Der Untersucher bringt das Kind in eine stehende Position, sodass die Beine einen Großteil des Körpergewichts tragen. Das Kind wird in einer Entfernung positioniert, aus der es mit einer oder beiden Händen einen unbeweglichen Gegenstand erreichen und sich daran festhalten kann. Wenn das Kind sich nicht von sich aus bewegt, zeigt der Untersucher dem Kind ein Spielzeug oder einen Gegenstand, der die visuelle Aufmerksamkeit des Kindes auf sich zieht. Der Untersucher (manchmal mit Hilfe der Betreuungsperson) versucht dann, das Kind dazu zu bewegen, zum Spielzeug zu gehen und danach zu greifen. Die Höhe des unbeweglichen Gegenstands sollte ungefähr der Bauchhöhe des Kindes entsprechen.

5. <u>Allein Stehen</u>

ABB. 5

Beschreibung: Das Kind zeigt die Fähigkeit, sowohl das Gleichgewicht zu halten als auch das Körpergewicht auf den Füßen zu tragen. In dieser Position sind die Beine des Kindes nicht gebeugt, und das Kind steht auf den Füßen (nicht auf den Zehenspitzen), ohne sich an einen Gegenstand anzulehnen oder sich daran festzuhalten. Das Kind hält das Gleichgewicht kontinuierlich und selbstständig.

Kriterien: (a) Das Kind steht in einer aufrechten Position auf beiden Füßen (nicht auf den Zehenspitzen) mit geradem Rücken; (b) die Beine des Kindes tragen 100 % des Gewichts des Kindes; (c) das Kind berührt keine Personen oder Gegenstände; (d) das Kind steht mindestens 10 Sekunden lang allein.

Testverfahren: Der Untersucher stellt das Kind mit beiden Füßen flach auf den Boden und richtet das Kind in eine aufrechte Position auf. Dann nimmt der Untersucher den Halt schrittweise und vorübergehend zurück, um festzustellen, ob das Kind seine Körperhaltung ändern, sich an die neue Position anpassen und mindestens 10 Sekunden lang allein stehen kann.

6. <u>Allein Gehen</u>

ABB. 6

Beschreibung: Das Kind zeigt die Fähigkeit, das Gleichgewicht des Körpers zu halten und seine Schrittbewegungen vorwärts zu kontrollieren. Ein Festhalten ist nicht erforderlich, da sowohl die Haltungsanpassung als auch die Schrittbewegungen beim selbstständigen Gehen ausgeführt werden. Ein wichtiger Indikator für diese Phase der aufrechten Fortbewegung ist, dass die Schrittbewegungen des Kindes nicht von Bewegungen des gesamten Körpers begleitet werden. Diese Phase bezieht sich nicht auf die ersten selbstständigen Schritte des Kindes, wenn das Kind in der Lage ist, drei oder vier unsichere Schritte in Richtung der ausgestreckten Hände des Erwachsenen zu machen.

Kriterien: (a) Das Kind steht in einer aufrechten Position mit geradem Rücken; (b) ein Bein bewegt sich nach vorne, während das andere den Großteil des Körpergewichts trägt; (c) das Kind berührt keine Personen oder Gegenstände; (d) das Kind macht selbstständig mindestens fünf Schritte.

Testverfahren: Der Untersucher bringt das Kind in eine aufrechte Position, außerhalb der Reichweite eines Gegenstands zum Festhalten. Dann positioniert sich der Untersucher ca. 120 bis 150 cm vor dem Kind und fordert es auf, auf ihn zuzugehen. Manchmal muss die Betreuungsperson das Kind dazu ermuntern.

7. <u>Emotionaler Zustand</u>

Da emotionale Aufregung das motorische Verhalten entweder verstärken oder verschlechtern kann, sollte der Untersucher den gesamten emotionalen Zustand des Kindes während des Tests anhand von zwei Skalen bewerten.

Zunächst sollte der Bewusstseinszustand entweder als schläfrig oder als wach und aufmerksam bewertet werden. Anschließend sollte die Reizbarkeit des Kindes als ruhig, reizbar oder verärgert (weinend) bewertet werden.

Idealerweise sollte das Kind während der Beurteilung der motorischen Fähigkeiten wach, aufmerksam und ruhig sein. Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Weinen sind keine Gründe, den Test nicht durchzuführen, wenn das Kind noch in der Lage ist, den zu testenden Meilenstein umzusetzen. Wenn sie jedoch die Beurteilung stören, sollte das Kind erneut getestet werden, wenn es ruhig ist.