



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen

Vom 21. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 12. Dezember 2017 (BAnz AT 28.12.2017 B7), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nusinersen wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Nusinersen

Beschluss vom: 21. Dezember 2017
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Nusinersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

a) Für Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Erheblich

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Beträchtlich

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Ergebnisse¹ aus der Studie ENDEAR²:

	BSC			Nusinersen			Nusinersen vs. BSC	
Mortalität	N	n (%)	Median ^a [95%-KI] (Wochen)	N	n (%)	Median ^a [95%-KI] (Wochen)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Tod	41	16 (39)	n. a. [23,1;n.a]	80	13 (16)	n. a. [n.a.;n.a.]	0,367 [0,18;0,76]	0,0074
Morbidität								
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	41	28 (68)	22,6 [13,6;31,3]	80	31 (39)	n. a. [36,3;n.a.]	0,47 [0,28;0,78]	0,0037
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	41	13 (32)	n.a. [22,6; n.a.]	80	18 (23)	n. a. [n.a.;n.a.]	0,56 ^c [0,27;1,15]	0,1142
	N ^d	n (%)	MW (SD)	N ^d	n (%)	MW (SD)	Differenz MW [95%-KI] ^e p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^e p-Wert
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 ^f	41	41	-0,17 (1,26)	80	80	3,43 (4,12)	3,60 [2,29;4,90] <0,0001	1,05 [0,64;1,44] <0,0001
Veränderung des CHOP INTEND-Scores von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394 ^f	41	41	-9,20 (8,73)	80	80	9,46 (8,41)	18,66 [15,42;21,90] <0,0001	2,19 [1,72;2,66] <0,0001
	N	nG	MW (SD)	N	nG	MW (SD)	Rate Ratio ^g [95%-KI]	p-Wert
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	41	117	2,9 (2,93)	80	238	3,0 (3,28)	0,81 [0,53;1,25]	0,35
Häufigkeit Hospitalisierungen	41	119	2,9 (2,29)	80	264	3,3 (2,75)	0,91 [0,66;1,26]	0,57
Nebenwirkungen	N ^h	n (%)		N ^h	n (%)		RR ⁱ [95 %-KI]	p-Wert
UE gesamt	41	40 (98)		80	77 (96)		-	
UE mild	41	1 (2)		80	7 (9)		3,59 [0,46;28,18]	0,22
UE moderat oder schwer	41	39 (95)		80	70 (88)		0,92 [0,83;1,03]	0,13
UE schwer	41	33 (80)		80	45 (56)		0,70 [0,55;0,89]	0,004

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Oktober 2017² Studienpopulation: Säuglinge ≤ 7 Monate zum Zeitpunkt des Screenings

Nebenwirkungen	N ^h	n (%)	N ^h	n (%)	RR ^f [95 %-KI]	p-Wert
UE schwerwiegend	41	39 (95)	80	61 (76)	0,80 [0,70;0,92]	0,002
Therapieabbruch wegen UE	41	16 (39)	80	13 (16)	0,42 [0,22;0,78]	0,006

a: 50. Perzentil Median in Wochen; basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer.
 b: Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Variable.
 c: Ausführung zu b, zusätzlich: Tod wurde nicht als Ereignis gezählt und Patienten, die verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.
 d: Die Analyse umfasst alle Patienten der ITT (N=121): 110 Patienten des ES plus 11 Patienten, die aufgrund von Tod oder frühzeitiger Beendigung nicht Teil des ES sind. Im Median waren die 11 Patienten 140 Tage (105–148) in der Studie.
 e: Für Patienten, die keine Bewertung an Tag 183 und später aufwiesen, wurde die letzte verfügbare Bewertung verwendet.
 f: Ohne Angabe des verwendeten statistischen Modells.
 g: Basierend auf einer negativen Binomialregression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Kovariate.
 h: Die Analyse umfasst alle Patienten des SAS (N=121); SAS- und ITT-Population sind identisch.

Verwendete Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care; CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; ES = Efficacy Set; HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention To Treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; n = Patienten mit Ereignis (%); nG = Gesamtzahl Ereignisse; N = Anzahl Patienten in Auswertung, ITT-Population, sofern nicht anders angegeben; n.a. = unzutreffend; RR = Relatives Risiko; SAS = Safety-Analysis-Set; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis; vs = versus

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Ergebnisse³ aus der Studie CHERISH⁴

	BSC			Nusinersen			Nusinersen vs. BSC	
Mortalität	Es trat kein Todesfall während der Studie auf.							
Morbidität	N	n (%)	MW (SD)	N	n (%)	MW (SD)	Differenz LS MW [95 %-KI] ^a p-Wert	Hedges' g [95%-KI] ^a p-Wert
Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Monat 15	42	34 (81)	-0,76 (4,7)	84	66 (79)	3,97 (4,86)	4,42 [2,46;6,38] <0,0001	0,99 [0,55;1,42] <0,0001
Veränderung des RULM-Scores von Baseline zu Monat 15	42	34 (81)	1,91 (2,9)	84	65 (79)	4,38 (4,9)	3,34 [1,87;4,82] <0,0001	0,57 [0,15;1,0] 0,008
	N	nG	MW (SD)	N	nG	MW (SD)	Rate Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	42	14	0,3 (0,82)	84	11	0,1 (0,46)	0,40 [0,14;1,14]	0,09
Häufigkeit krankheitsbedingter Hospitalisierungen	42	16	0,4 (0,82)	84	11	0,1 (0,40)	0,35 [0,14;0,87]	0,02

³ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Oktober 2017 und dem Amendment vom 7. Dezember 2017

⁴ Studienpopulation: (Klein-)Kinder 2–12 Jahre alt

	BSC		Nusinersen		Nusinersen vs. BSC	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Veränderung des PedsQL-Scores im Vergleich zu Baseline	Keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen	N ^c	n (%)	N ^c	n (%)	RR ^d [95 %-KI]	p-Wert
UE gesamt	42	42 (100)	84	78 (93)	-	
UE mild	42	19 (45)	84	39 (46)	1,03 [0,69;1,54]	0,9
UE moderat oder schwer	42	23 (55)	84	39 (46)	0,85 [0,59;1,21]	0,37
UE schwer	42	3 (7)	84	4 (5)	0,67 [0,16;2,84]	0,58
UE schwerwiegend	42	12 (29)	84	14 (17)	0,58 [0,30;1,15]	0,12
Therapieabbruch wegen UE	42	0 (0)	84	0 (0)	-	
<p>a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.</p> <p>b: Basierend auf einer negativen Binomialregression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Kovariate.</p> <p>c: Die Analyse umfasst alle Patienten des SAS (N=121); SAS- und ITT-Population sind identisch.</p> <p>d: Ohne Angabe des verwendeten statistischen Modells.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care; ES = Efficacy Set; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; ITT = Intention To Treat; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; MW = Mittelwert; n = Patienten mit Ereignis (%); nG = Gesamtzahl Ereignisse; N = Anzahl Patienten in Auswertung, ITT-Population, sofern nicht anders angegeben; n.a. = unzutreffend; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis; vs = versus</p>						

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:
Es liegen keine auswertbaren Daten vor.

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:
Es liegen keine Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:
ca. 70 - 120 Patienten

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:
ca. 360 - 440 Patienten

c) und d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und Typ 4:
ca. 410 - 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spinraza® (Wirkstoff: Nusinersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf

Die Behandlung mit Nusinersen sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat. Da Nusinersen zur intrathekalen Anwendung bestimmt ist, sollte die Behandlung nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Nusinersen	
1. Jahr	621 354,48 €
Ab 2. Jahr:	310 677,24 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Lumbalpunktion	Keine berechnungsfähige GOP ⁵

Arzneimittelkosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.12.2017)

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Dezember 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵ Gebührenordnungsposition, gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2017