



Zusammenfassende Dokumentation

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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	23
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	23
A. Bewertungsverfahren	27
Bewertungsgrundlagen	27
Bewertungsentscheidung	27
1.1 Nutzenbewertung	27
1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	27
1.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
1.1.4 Therapiekosten	27
B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH	34
5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG	55
5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	60

5.4	Stellungnahme PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz.....	62
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.	79
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	89
C.	Anlagen	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	95

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nusinersen ist der 1. Juli 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Juni 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nusinersen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nusinersen (Spinraza®) gemäß Fachinformation

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nusinersen in der Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) wie folgt bewertet:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Nusinersen liegen Ergebnisse der finalen Datenschnitte aus den zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH vor. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da bei den jeweiligen Interimsanalysen vordefinierte Wirksamkeitsnachweise erzielt wurden. Patienten können seither an der offenen Langzeitstudie SHINE (CS11) teilnehmen. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die supportive Studie NURTURE eine Zwischenanalyse mit Datenschnitt 31. Oktober 2016 dargestellt.

In der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie NURTURE wurden 25 präsymptomatische Patienten im Alter von ≤ 6 Wochen eingeschlossen, deren Erkrankung durch einen Gentest bestätigt wurde. Mit einer altersadjustierten Dosis, die ab einem Alter von 24 Monaten der zugelassenen Dosierung von 12 mg Nusinersen entspricht, werden die Patienten über fünf Jahre behandelt. Die Studie startete im Mai 2015 und läuft bis 2022. Da es sich bei den vorgelegten Daten um einen sehr frühen Datenschnitt einer nicht vergleichenden Studie mit altersadjustierter Dosis von Nusinersen handelt, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen. Weitere Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patienten mit infantiler Typ 1 und später einsetzende Formen (Typ 2, Typ 3) der Erkrankung vorgesehen waren und z. T. zum aktuellen Zeitpunkt weiter laufen, wurden im Dossier nicht dargestellt, da es entweder noch keinen Datenschnitt gibt (EMBRACE-Studie) oder die Studien nicht aktiv-vergleichend konzipiert sind. Der Einschluss von erwachsenen Patienten mit spät einsetzender Form der SMA ist im klinischen Studienprogramm von Nusinersen nicht vorgesehen.

Begründung:a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:Studie ENDEAR

Die Zulassungsstudie ENDEAR ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, in die etwa gleich viele Jungen und Mädchen mit infantiler, genetisch dokumentierter 5q-SMA eingeschlossen wurden. Patienten im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings wurden 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen vs. Scheinintervention (80 vs. 41 Patienten) randomisiert, stratifiziert nach Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen). Nusinersen wurde über eine 10-monatige Behandlungsphase und eine 3-monatige Follow-up Phase (bis Tag 394 ± 7 Tage) als intrathekale Bolusinjektion verabreicht. Im Nusinersen-Arm waren die Patienten im Schnitt jünger: bei Screening 147,2 vs. 164,7 Tage, bei Diagnose 12,6 vs. 17,5 Wochen und bei Verabreichung der 1. Dosis 3 - 6 Monate (54 %) vs. älter als 6 Monate (61 %) in der Kontrollgruppe. Gleichwohl wiesen im Interventionsarm mehr Patienten eine paradoxe Atmung (89 vs. 66 %), Pneumonie oder respiratorische Symptome (35 vs. 22 %) und Schluckbeschwerden oder Probleme bei der Nahrungsaufnahme (51 vs. 29 %) auf als im Kontrollarm. Alle Patienten erhielten eine Grundversorgung nach internationalen Behandlungsstandards (Best Supportive Care, BSC). Nusinersen wurde im Interventionsarm mit einer altersadjustierten Dosis an den Studientagen 1, 15, 29, 64 zur Aufsättigung, an den Tagen 183 und 302 zur Erhaltung appliziert. Eine altersadjustierte Dosierung entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Die Patienten im Kontrollarm erhielten zu den gleichen Zeitpunkten eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Die im Dossier vorgelegten Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 16. Dezember 2016. Zu diesem Zeitpunkt hatten 91 % der Patienten mindestens vier Dosen Nusinersen und 83 % vier Scheindosen erhalten. Für die Bewertung der motorischen Endpunkte werden die Ergebnisse der ITT²-Population herangezogen, die durch Sensitivitätsanalysen (wie ES³-Population; nicht dargestellt) in ihrer Robustheit bestärkt werden.

Mortalität

Mortalität wurde in der ENDEAR Studie im Rahmen der Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) als Überlebensrate und als Teil des kombinierten Endpunktes als „Zeit bis zum Tod“ erfasst.

Zeit bis zum Tod

Es wurde die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation oder Randomisierung bis zum Eintritt des Todes über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Es verstarben 13 (16 %) Patienten in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 16 Patienten (39 %) unter BSC, womit sich das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Nusinersen statistisch signifikant um 63,3 % verringerte (Hazard Ratio (HR): 0,367; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,18; 0,76]; $p=0,0074$). Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung

Im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wurde jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis gezählt. Insgesamt war das Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 53 % statistisch signifikant verringert (HR: 0,47; 95%-KI: [0,28; 0,78]; $p=0,0037$). Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug unter der Scheinbehandlung 22,6 Wochen (95%-KI: [13,6; 31,3]), unter Nusinersen konnte die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht ermittelt werden (n.a.; 95%-KI: [36,3; n.a.]).

In der Einzelauswertung des kombinierten Endpunktes hinsichtlich der Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für mehr als 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten,

² Intention-to-Treat – Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis Verum oder Scheinintervention.

³ Efficacy Set - Das ES ist definiert als Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung.

reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)

Mit 37 Items dient der HINE der Bewertung der motorischen Funktionsfähigkeit von Kindern im Alter zwischen 2-24 Monaten, die Subskala 2 fokussiert auf die motorische Entwicklung/Meilensteine. Die Validierung dieses Instrumentes ist noch nicht abgeschlossen, weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird. Es fehlen unterstützende Untersuchungen hinsichtlich einer Minimal Clinical Important Difference (MCID), was für eine aussagekräftige Bewertung der Responderanalysen notwendig wäre. Gleichwohl werden Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen als patientenrelevant erachtet, weshalb die Analysen des HINE-Scores zur Veränderung im Vergleich zu Baseline herangezogen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Erreichen von motorischen Meilensteinen für die Behandlung mit Nusinersen (Differenz Mittelwerte (MW): 3,60; 95%-KI: [2,29; 4,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g : 1,05 (95%-KI: [0,64; 1,44]; $p < 0,0001$).

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease - CHOP INTEND

Der CHOP INTEND erfasst über 16 Items motorische Fähigkeiten. Er wurde speziell für die Bewertung der motorischen Entwicklung von Säuglingen mit motorischer Schwäche, einschließlich Säuglingen mit SMA Typ 1, entwickelt. Die Ergebnisse werden deshalb ergänzend bewertet, auch wenn die Aussagekraft durch das unklare Verzerrungspotential aufgrund fehlender finaler Validierungsstudien eingeschränkt zu werten ist. Die Ergebnisse der Responderanalysen werden aus diesem Grund nicht herangezogen.

Die Veränderung der Gesamtwerte zu Baseline zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (Differenz MW: 18,66; 95%-KI: [15,42; 21,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g : 2,19; 95%-KI: [1,72; 2,66]; $p < 0,0001$).

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

In der post-hoc Analyse zu schwerwiegenden UE, die der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- vs. Kontrollarm.

Häufigkeit von Hospitalisierungen

Die Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte pro Studienteilnehmer pro Studientage wurde als adjustierte Rate dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie ENDEAR fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Nebenwirkungen

Über 95 % der Patienten erlitten in der Studie ENDEAR ein unerwünschtes Ereignis (UE). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen zeigte sich in der ENDEAR-Studie hinsichtlich der Reduktion des Relativen Risikos (RR) von schweren UE (RR=0,70; 95%-KI: [0,55; 0,89]; $p=0,004$), schwerwiegenden UE (RR=0,80; 95%-KI: [0,70; 0,92]; $p=0,002$) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE (RR=0,42; 95%-KI [0,22; 0,78]; $p=0,006$). Alle UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, waren tödliche UEs.

Die Vorteile von Nusinersen bzgl. der UEs sind unter dem Aspekt zu diskutieren, dass wahrscheinlich auch Symptome als UEs erfasst wurden und damit die Möglichkeit von Doppelzählungen besteht. Da nicht zu erwarten ist, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe eines Verums und da darüber hinaus keine Informationen über die Vermeidung von Doppelzählungen vorliegen, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.

Im EPAR wird darauf verwiesen, dass die allgemeinen UE konsistent zu dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, alterstypischen Erkrankungen von Kindern und der Behandlungsart „Lumbalpunktion“ sind. Insgesamt sind die Ergebnisse zu UE nur eingeschränkt interpretierbar, obgleich das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft wird.

Gesamtfazit für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 1 liegen Ergebnisse der ENDEAR Studie zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Im Einzelnen zeigen sich erhebliche Vorteile hinsichtlich der Mortalität (Zeit bis zum Tod), das mediane Überleben wurde in der Studie nicht erreicht. Weitere Vorteile zeichnen sich in der Kategorie Morbidität ab. Das Risiko, zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden, sank statistisch signifikant. Die Ergebnisse des HINE und des CHOP INTEND (Erreichen motorischer Meilensteine) werden als signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Morbidität durch die Behandlung mit Nusinersen gewertet, wobei die Aussagekraft der Erhebungsinstrumente aufgrund fehlender finaler Validierung herabgestuft ist. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bleibt festzustellen, dass trotz längerer Behandlungsdauer im Nusinersen-Arm die Patienten statistisch signifikant weniger schwere oder schwerwiegende UE erlitten. Die Ergebnisse der Analysen waren jedoch nicht auf die unterschiedlich lange Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen angepasst. Zudem können UE nicht klar von den Symptomen der Grunderkrankung abgetrennt werden, was die Aussagekraft weiter einschränkt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung für Patienten mit Typ 1 5q-SMA als erheblich ein. Es handelt sich hierbei um eine bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbestimmender Symptomatik und der Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen, unter Berücksichtigung der dargestellten Unsicherheiten.

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Studie CHERISH

Bei der Zulassungsstudie CHERISH handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der 5q-SMA (Alter 2–12 Jahre, Mindestalter bei Symptombeginn > 6 Monate), stratifiziert nach Alter bei Screening (≤ 6 vs. > 6 Jahre). 126 Jungen und Mädchen wurden 2:1 in die Studienarme Nusinersen (N = 84) und BSC (N = 42) randomisiert. Dabei waren die Kinder zu Studieneinschluss im Mittel 3-4 Jahre alt (3,8 Jahre im Nusinersen-Arm vs. 3,4 Jahre im Kontrollarm), wobei sich die Symptome erstmals im Mittel in einem Alter von etwa 11 Monaten gezeigt hatten. Alle eingeschlossenen Patienten konnten selbstständig sitzen, jedoch kein Patient selbstständig gehen. Nusinersen wurde in einer Dosierung von 12 mg (5 ml) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 29, 85 (Aufsättigung) und 274 (Erhaltung) über eine 9-monatige Behandlungs- und eine 6-monatige Follow-up-Phase (bis Tag 456 \pm 7 Tage) verabreicht. Dabei entspricht die verabreichte Dosis von 12 mg Nusinersen, nicht jedoch die

Dosierungsintervalle, den Empfehlungen der Fachinformation. Die mediane Studiendauer war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (450,5 Tage im Nusinersen-Arm vs. 450,0 Tage im Kontrollarm). Mit dem finalen vorliegenden Datenschnitt vom 3. März 2017 hatten 83 von 84 Patienten die vier geplanten Dosen Nusinersen bzw. alle 42 Patienten die vier Scheininjektionen erhalten. Im Nusinersen-Arm schlossen 21 %, im Kontrollarm 19 % der Patienten vorzeitig die Studie ab, inklusive Follow-up waren es 79 vs. 81 % (Nusinersen-Arm vs. Kontrollarm). Für die Bewertung der motorischen Endpunkte werden die Ergebnisse der ITT²-Population herangezogen, die durch Sensitivitätsanalysen (wie ES³-Population; nicht dargestellt) in ihrer Robustheit bestärkt werden.

In die Studie CHERISH wurden Patienten im Alter von 2-12 Jahren mit 5q-SMA eingeschlossen, deren mittleres und medianes Alter bei Symptombeginn ca. 11 Monate war (Spanne: 6-20 Monate). Keiner der eingeschlossenen Patienten war zu Studienbeginn fähig selbstständig zu gehen. Die Ergebnisse der Studie CHERISH werden für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 herangezogen.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben. Während der Studie verstarb kein Patient.

Morbidität

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE

Der HFMSE wurde zur Erfassung der klinischen Progression bei Patienten mit Typ 2 und 3 SMA validiert und erfasst mit 33 Items die Veränderung motorischer Funktionen. Die vorgelegten Angaben zur MCID reichen nicht aus, den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Wert zu bestätigen. Damit sind die dargestellten Responderanalysen nicht abschließend beurteilbar. Das Verzerrungspotential für die dargestellte Auswertung des Endpunktes HFMSE wird als niedrig bewertet. In der Veränderung der motorischen Funktion von Baseline zu Monat 15 zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen (Differenz Least Square (LS) MW: 4,42; 95%-KI: [2,46; 6,38]; $p < 0,0001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, womit sich ein deutlich klinisch relevanter Effekt ableiten lässt (Hedges' g: 0,99; 95%-KI: [0,55; 1,42]; $p < 0,0001$).

Revised Upper Limb Module - RULM

Das Instrument stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patienten als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Die Ergebnisse werden daher trotz dieser Einschränkung in der Aussagekraft als patientenrelevant erachtet und ergänzend herangezogen. Die Veränderungen von Baseline zu Monat 15 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87; 4,82]; $p < 0,0001$), jedoch lässt sich die klinische Relevanz nicht abschließend bewerten, da das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervall ([0,15; 1,0]; $p = 0,008$) des Hedges' g (0,57) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

Analog der Erhebung in der ENDEAR Studie wurden schwerwiegende UE, die der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zugeordnet wurden, post-hoc analysiert. Die Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied für diesen Endpunkt zwischen Nusinersen und der Scheinintervention.

Häufigkeit von krankheitsbedingten Hospitalisierungen

Die Auswertung hinsichtlich schwerwiegender Ereignisse, die einen stationären Aufenthalt nach sich zogen, erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Diese UE wurden als krankheitsbedingte Hospitalisierungen gezählt. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen zugunsten von Nusinersen (Rate Ratio: 0,35; 95%-KI: [0,14; 0,87]; $p=0,02$), wobei es unklar bleibt, ob es zu Doppelzählungen von Hospitalisierungen bei der Erhebung von unerwünschten Ereignissen kam.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)⁴

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das validierte und für diese Altersgruppe geeignete Messinstrument PedsQL verwendet. Für 2 bis 4-Jährige liegt im Dossier ausschließlich ein Elternfragebogen vor, für andere Altersklassen auch Patientenfragebögen. Die Erhebung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten, wobei die Rücklaufquoten maximal 25 % im Nusinersen-Arm und maximal 19 % im Kontrollarm betragen, was insgesamt als zu gering für eine aussagekräftige Beurteilung der Ergebnisse angesehen wird. Die Daten zur Lebensqualität sind damit aufgrund der über die gesamte Studiendauer niedrigen Rücklaufquote der Fragebögen für die Bewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Jeder Patient in der Kontroll- und 93 % in der Interventionsgruppe erlitten ein UE, wobei keines davon zu einem Therapieabbruch führte. Es ergibt sich kein Vor- oder Nachteil in der Behandlung mit Nusinersen. Im EPAR wird darauf verwiesen, dass die allgemeinen UE konsistent zu dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, alterstypischen Erkrankungen von Kindern und der Behandlungsart über die Lumbalpunktion sind.

Gesamtfazit für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 2 liegen die Ergebnisse der Studie CHERISH zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nusinersen wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft. Eine Beurteilung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nusinersen lässt sich aus den vorliegenden Daten weder hinsichtlich der Mortalität noch der Lebensqualität ableiten.

Für die Morbidität zeigen sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für die behandelten Patienten in der Motorik, gemessen über die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Studienende. Die Patienten wurden im Nusinersen-Arm seltener krankheitsbedingt stationär behandelt, wobei die Aussage mit Unsicherheiten behaftet ist.

In den allgemeinen Nebenwirkungen zeigen sich für die Behandlung mit Nusinersen weder Vor- noch Nachteile in den dargestellten UE oder SUE.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung für Patienten mit Typ 2 5q-SMA als beträchtlich ein. Es handelt sich hierbei um eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung.

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3

Für die Beurteilung von Nusinersen bei Patienten mit später einsetzender 5q-SMA reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CHERISH ein. Gemäß

⁴ Generische Hauptskala Version 4.0 und krankheitsspezifisches Neuromuskuläres Modul 3.0

Fachinformation ist es für die eingeschlossenen Patienten der CHERISH-Studie sehr wahrscheinlich, eine SMA vom Typ 2 oder 3 zu entwickeln. Es ist allerdings unklar, ob und ggf. wie viele Patienten mit 5q-SMA vom Typ 3 in der Studie CHERISH untersucht wurden. Da vom pharmazeutischen Unternehmer keine separaten Auswertungen für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie CHERISH vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine auswertbaren Daten für diese Patientenpopulation vor.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4

Für diese Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nusinersen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nusinersen wurde in einem beschleunigten Verfahren durch die EMA bewertet und zugelassen. Vor dem Hintergrund der dargestellten Erwägungen zu den einzelnen Patientengruppen hält es der G-BA für gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zu befristen. Weitere Daten, insbesondere zu den später einsetzenden Formen der 5q-SMA sowie hinsichtlich der Langzeitanwendung von Nusinersen, werden zur Bewertung des Zusatznutzens als erforderlich angesehen. Seitens der EMA werden verschiedene Daten erwartet: Im April 2019 aus der laufenden Phase-II-Studie EMBRACE (SM202) hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik; Sicherheitsdaten aus prospektiven Registereinträgen zu bislang nicht untersuchten Patienten (z.B. Typ 0 und Typ 4 SMA, Erwachsene); "post-authorisation efficacy study (PAES)" Ergebnisse der offenen Phase-II Studie NURTURE (SM201) zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten sowie der „PAES“ SHINE (CS11, offene Extensionsstudie) im Jahr 2023. Um relevante (Langzeit-)Daten in der Behandlung mit Nusinersen zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit 5q-SMA zu erhalten, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Januar 2020 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Nusinersen erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Nusinersen aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG⁵ zugrunde gelegt. Die Angaben zu Prävalenz der infantilen SMA Typ 1 beruhen auf zwei epidemiologischen Studien⁶, die Raten in den Jahren 2007 und 1987 erhoben hatten. Es bestehen aufgrund der Prävalenzrate der infantilen SMA aus dem Jahr 1987 Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation. Die Studie von Norwood FL et al. (2009) diene ebenfalls für die Schätzung der Prävalenzdaten für die später einsetzenden SMA-Typen. Auch hier verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Patientenzahlen der SMA-Typen 2-4, da der pharmazeutische Unternehmer Patienten ohne Mutation des SMN1-Gens aus der Berechnung ausschloss und unklar bleibt, ob Patienten mit SMA Typ 4 mitumfasst sind. Zur Bestimmung aller infrage kommenden Patienten mit 5q-assoziiertes SMA überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Prävalenzraten auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes zum vorausberechneten Bevölkerungsstand für 2017 bei einem Anteil von 86,5 % GKV-Versicherter und bildet die Summe. Insgesamt erscheint die Größenordnung der benannten Gruppen trotz der genannten Unsicherheiten plausibel. Da der G-BA eine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Nusinersen hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung vornimmt, werden die Patientenzahlen aus den Angaben des Dossiers für die später einsetzenden Formen eigens berechnet und angegeben. Da die Prävalenzrate für die adulte Form der SMA mit weniger als 5 % angegeben wird⁵, wird sie näherungsweise zusammengefasst mit den Patientenzahlen für Typ 3 SMA dargestellt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die empfohlene Dosis für Nusinersen beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung sollte mit vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen und anschließend mit

⁵ IQWiG Auftrag G-17-05 vom 22. September 2017

⁶ Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain 2009; 132(Pt 11): 3175-3186 bzw. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). Hum Genet 1993; 91(3): 295-297.

einer Erhaltungsdosis alle vier Monate fortgeführt werden. Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Nusinersen				
1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6	1	6
Ab 2. Jahr	Einmalig alle vier Monate	3	1	3

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflasche)
Nusinersen			
1. Jahr	12	1	6
Ab 2. Jahr	12	1	3

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nusinersen	109.832,85 €	103.559,08 € [1,77 € ⁷ ; 6272,00 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V
⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung Lumbalpunktion	Kosten pro Behandlung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6	Nicht quantifizierbar
Ab 2. Jahr	Nicht quantifizierbar	3	Nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 30. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nusinersen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2017 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung im Nachgang an das Stellungnahmeverfahren durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 7. Dezember 2017 fertiggestellt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung sowie des Amendments des G-BA wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. November 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung sowie Beauftragung einer ergänzenden Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2017 29. November 2017 5. Dezember 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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:

Nusinersen

Beschluss vom: 21. Dezember 2017
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2017
BANz AT 05.02.2018 B1

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.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

Erheblich

f) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Beträchtlich

g) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

h) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Ergebnisse⁹ aus der Studie ENDEAR¹⁰:

	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	11 7	2,9 (2,93)	80	238	3,0 (3,28)	0,81 [0,53;1,25]	0,35
Häufigkeit Hospitalisierungen	41	11 9	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 ^f [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

⁹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Oktober 2017

¹⁰ Studienpopulation: Säuglinge ≤ 7 Monate zum Zeitpunkt des Screenings

UE schwer	41	33 (80)	80	45 (56)	0,70 [0,55;0,89]	0,004
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:

Ergebnisse¹¹ aus der Studie CHERISH¹²

	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

¹¹ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Oktober 2017 und dem Amendment vom 7. Dezember 2017

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

	BSC			Nusinersen			Nusinersen vs. BSC	
	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 krankheitsbedingte rHospitalisierungen	42	16	0,4 (0,82)	84	11	0,1 (0,40)	0,35 [0,14;0,87]	0,02
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 ¹³

Arzneimittelkosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 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.

¹³ Gebührenordnungsposition, gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2017

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 5. Februar 2018
BAnz AT 05.02.2018 B1
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

Nusinersen

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

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten 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 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 bedeutender 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-assoziiertes 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Ergebnisse¹ aus der Studie ENDEAR²:

Mortalität	BSC			Nusinersen			Nusinersen vs. BSC	
	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
	N ^h	n (%)		N ^h	n (%)		RR ^f [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
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 Buchstabe 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 bis 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

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



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
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)	-			

a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.

b: Basierend auf einer negativen Binomialregression mit der Behandlung (BSC, Nusinersen) als kategoriale Kovariate.

c: Die Analyse umfasst alle Patienten des SAS (N = 121); SAS- und ITT-Population sind identisch.

d: Ohne Angabe des verwendeten statistischen Modells.

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

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 bis 120 Patienten

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

ca. 360 bis 440 Patienten

³ Daten aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 2. Oktober 2017 und dem Amendment vom 7. Dezember 2017⁴ Studienpopulation: (Klein-)Kinder 2 bis 12 Jahre alt



c) und d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und Typ 4:

ca. 410 bis 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 dem 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: 1. Dezember 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

A. Bewertungsverfahren

Bewertungsgrundlagen

Nusinersen zur Behandlung von der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Nusinersen eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Oktober 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 7. Dezember 2017 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

Bewertungsentscheidung

1.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des erstellten Amendments zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

1.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

1.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

1.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

1.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nusinersen
- **Handelsname:** Spinraza
- **Therapeutisches Gebiet:** spinale Muskelatrophie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2017
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294)

- **Modul 1 (184,3 kB, PDF)**
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1988/2017-06-30_Modul1_Nusinersen.pdf
- **Modul 2 (352,9 kB, PDF)**
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1989/2017-06-30_Modul2_Nusinersen.pdf
- **Modul 3A (691,7 kB, PDF)**
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1990/2017-06-30_Modul3A_Nusinersen.pdf
- **Modul 4A (6,7 MB, PDF)**

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2017 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (860,9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (151,2 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1993/2017-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Nusinersen_D-294.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2017
- Mündliche Anhörung: 06.11.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 27.10.2017 per E-Mail
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2017** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Nusinersen%20-%202017-07-01-D-294>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nusinersen - 2017-07-01-D-294*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.11.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 27.10.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.11.2017 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nusinersen**

Stand: 24.10.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	23.10.2017
Roche Pharma AG	23.10.2017
Novartis Pharma GmbH	23.10.2017
PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie	22.10.2017
Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. , vertreten durch Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner, Universitätsklinikum Freiburg	22.10.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.10.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH						
Herr Dr. Bezar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Farwell	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Patel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Herr Grossien	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Vogelmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Forst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Weiland	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP)						
Herr Prof. Dr. Kirschner	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr PD Dr. von Moers	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Universitätsklinikum Essen						
Herr PD Dr. Hagenacker	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Herr Schraishuhn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dolmetscherinnen						
Frau Bentin	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Grabowski	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	23 Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nusinersen/Spinraza®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzungen:

G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss, SMA = Spinale Muskelatrophie, ASO = Antisense-Oligonukleotid, SMN = Survival of Motor Neuron, MCID = Minimal Clinical Important Difference, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HMFS = Hammersmith Functional Motor Scale, ULM = Upper Limb Module, RULM = Revised Upper Limb Module, ACEND = Assessment of Caregiver Experience With Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, EMA = European Medicines Agency, CSR = Clinical Study Report, CSF = Cerebrospinal Fluid, AUC = Area under the Curve

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.10.2017 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu dem Arzneimittel Spinraza® (Wirkstoff Nusinersen) veröffentlicht worden (IQWiG Bericht Nr. 541, Dossierbewertung G17-05).</p> <p>Zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ist Spinraza® ein "orphan drug"-Status zugebilligt worden (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999). Spinraza® wurde am 30. Mai 2017 zentral zugelassen und ist das einzige am Markt verfügbare Arzneimittel zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie.</p> <p>Spinraza® wird in Deutschland in Packungen mit je 1 Durchstechflasche in Verkehr gebracht. Bei Therapiebeginn werden zur Aufsättigung an Tag 0, 14, 28 und 63 jeweils eine Dosis (1 Durchstechflasche) verabreicht. Anschließend soll alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p> <p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des</p>

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SMA ist eine autosomal rezessiv vererbte Nervenerkrankung, die die häufigste Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern ist. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Abbau von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Charakteristisch bei frühem Krankheitsbeginn ist die Unfähigkeit motorische Entwicklungs-Meilensteine zu erreichen, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen.</p> <p>Die seltene Erkrankung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie wird in zwei Subtypen aufgeteilt: die infantile SMA und die später einsetzende SMA. In der infantilen Form verläuft die Erkrankung zumeist tödlich, die später einsetzende Form schreitet rasch fort und führt in aller Regel zur vollkommenen Invalidität, so dass die Lebensqualität dauerhaft und nachhaltig beeinträchtigt ist. Daher ist eine sofortige Behandlung der Erkrankung medizinisch notwendig. Bei der infantilen SMA-Form kommt es zur fortschreitenden Muskelschwäche und symmetrischer Atrophie, die sich hauptsächlich in der Rumpfmuskulatur und der proximalen Muskulatur manifestiert und führt zu Lähmungen und Ausfällen der Muskelgruppen, die an grundlegenden Lebensfunktionen wie dem Atmen, dem Schlucken oder Kauen beteiligt sind. Ohne Atmungsunterstützung beträgt die Lebenserwartung der am schwersten betroffenen Patienten nur etwa 18-24 Monate.</p> <p>Nusinersen ist ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid (ASO). ASOs modulieren die Expressionen von Genen. Nusinersen beeinflusst die Proteinsynthese des homologen Survival of Motor Neuron 2-Gens (<i>SMN2</i>), wodurch mehr funktionales SMN-Protein in voller Länge</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹⁴ wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht abgestellt.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Nusinersen liegen Ergebnisse der finalen Datenschnitte aus den zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH vor. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da bei den jeweiligen Interimsanalysen vordefinierte Wirksamkeitsnachweise erzielt wurden. Patienten können seither an der offenen Langzeitstudie SHINE (CS11) teilnehmen. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die supportive Studie NURTURE eine Zwischenanalyse mit Datenschnitt 31. Oktober 2016 dargestellt.</p> <p>In der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie NURTURE wurden 25 präsymptomatische Patienten im Alter von ≤ 6 Wochen eingeschlossen, deren Erkrankung durch einen Gentest bestätigt wurde. Mit einer altersadjustierten Dosis, die ab einem Alter von 24</p>

14 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hergestellt wird. Es greift also modifizierend in den Krankheitsmechanismus ein, indem es die Menge des fehlenden SMN-Proteins erhöht.</p> <p>Für Nusinersen wurde ein für seltene Erkrankungen umfangreiches Studienprogramm mit fünf Studien mit 260 Patienten, darunter 2 Phase III-Studien, durchgeführt, um das klinisch relevante, positive Nutzen-Risiko-Verhältnis zu belegen.</p> <p>Im Dossier werden u.a. die Ergebnisse der zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH präsentiert. Es handelt sich um randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte Phase-III Studien bei Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (dem zugelassenen Anwendungsgebiet). Beide dargestellten Studien wurden vom G-BA für die Nutzenbewertung akzeptiert. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde bestätigt.</p> <p>Biogen nimmt zu folgenden in der Nutzenbewertung angesprochenen Punkten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bedeutung, Validität, MCID und Responder-Definition der patientenrelevanten Endpunkte HINE, CHOP INTEND, HFMSE, RULM und ACEND2. Auswertung des Endpunktes ‚Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung‘3. Einwand hinsichtlich der verwendeten statistischen Methoden: Statistische Hypothesen der Studien ENDEAR und CHERISH sowie Verwendung von statistischen Modellen im Studienprotokoll und im Dossier	<p>Monaten der zugelassenen Dosierung von 12 mg Nusinersen entspricht, werden die Patienten über fünf Jahre behandelt. Die Studie startete im Mai 2015 und läuft bis 2022. Da es sich bei den vorgelegten Daten um einen sehr frühen Datenschnitt einer nicht vergleichenden Studie mit altersadjustierter Dosis von Nusinersen handelt, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen. Weitere Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patienten mit infantiler Typ 1 und später einsetzende Formen (Typ 2, Typ 3) der Erkrankung vorgesehen waren und z. T. zum aktuellen Zeitpunkt weiter laufen, wurden im Dossier nicht dargestellt, da es entweder noch keinen Datenschnitt gibt (EMBRACE-Studie) oder die Studien nicht aktiv-vergleichend konzipiert sind. Der Einschluss von erwachsenen Patienten mit spät einsetzender Form der SMA ist im klinischen Studienprogramm von Nusinersen nicht vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Biogen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Dosierung von Nusinersen – Vereinbarung mit der EMA	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert wurden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 Z. 11-16	<p>Ad 1.</p> <p>Bedeutung, Validierung, MCID und Responder-Definition der patientenrelevanten Endpunkte HINE, CHOP INTEND, HFMSE, RULM und ACEND</p> <p>Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt ‚Anteil der HINE-Responder‘, welche in der ENDEAR Studie erhoben wurde, zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen. Diese gehen einher mit einem hochrelevanten, erheblichen Effekt im Sinne einer 43-mal höheren Chance eine klinisch relevante Verbesserung der motorischen Fähigkeiten zu erreichen. In der Nutzenbewertung bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz sowie die Nachvollziehbarkeit des definierten Responsekriteriums, bemerkt jedoch fehlende ‚unterstützende Untersuchungen‘ und eine ‚formale Validierung‘.</p> <p>Der HINE-Score wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten zu erheben: Er kann sowohl in klinischen Studien als auch in der Versorgung von Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden. Der HINE erfasst die wichtigsten Merkmale der motorischen Entwicklung und ermöglicht dadurch einen Vergleich</p>	<p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:</u></p> <p><i>Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)</i></p> <p>Mit 37 Items dient der HINE der Bewertung der motorischen Funktionsfähigkeit von Kindern im Alter zwischen 2-24 Monaten, die Subskala 2 fokussiert auf die motorische Entwicklung/Meilensteine. Die Validierung dieses Instrumentes ist noch nicht abgeschlossen, weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird. Es fehlen unterstützende Untersuchungen hinsichtlich einer Minimal Clinical Important Difference (MCID), was für eine aussagekräftige Bewertung der Responderanalysen notwendig wäre. Gleichwohl werden Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen als patientenrelevant erachtet, weshalb die Analysen des HINE-Scores zur Veränderung im Vergleich zu Baseline herangezogen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Erreichen von motorischen Meilensteinen für die Behandlung mit Nusinersen (Differenz Mittelwerte (MW): 3,60; 95%-KI: [2,29; 4,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g: 1,05 (95%-KI: [0,64; 1,44]; $p < 0,0001$).</p> <p><i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular</i></p>

<p>mit der normalen Entwicklung von Kindern [1].</p> <p>Eine Validierung des HINE (Subskala 2) für infantile SMA erfolgte durch die natürliche Verlaufsstudie von De Sanctis et al. im Jahr 2016 [2]. Die Autoren zeigten bei 33 Patienten mit infantiler SMA, dass selbst beim Einsatz einer Best Supportive Care (BSC) Entwicklungsmeilensteine nur selten oder wenn überhaupt nur teilweise erreicht werden. Alle Patienten hatten einen Wert von 0 auf einer Skala von 0 bis 4 in den Items Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Lediglich in den Items Kopfkontrolle, Treten und Greifen wurde bei einem Teil der Patienten ein Wert von 1 erreicht. Insbesondere die Unfähigkeit, Bewegungen gegen die Schwerkraft – wie z. B. freies Sitzen – auszuführen ist ein Merkmal infantiler SMA. Somit stellt jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins gemäß HINE einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>In einer Analyse von Bishop et al. (2017) wurde anhand von Säuglingen mit SMA untersucht, ob der HINE (Subskala 2) geeignet, zuverlässig und sensitiv auf Veränderungen ist. Über den Zeitverlauf konnten Veränderungen im HINE bei 16 von 19 Patienten in allen Domänen beobachtet werden. Verbesserungen im HINE korrelierten mit Änderungen in anderen neuromuskulären Endpunktparametern verbunden mit einer sehr guten Test-Retest-Reliabilität für den HINE (R = 0,987; P < 0.0001) [1]. Zudem existiert ein standardisiertes Trainingsprogramm zur richtigen Anwendung des Tests [3].</p> <p>Die Erhebung der HINE-Responder (Subskala 2) in der ENDEAR - Studie erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie an den Tagen 183, 302 und 394. Dabei war das zuletzt aufgetretene Ereignis ausschlaggebend, ob ein Patient als Responder gezählt wurde. Wenn ein Patient das Responsekriterium an Tag 183 erreichte, aber dieses nicht an Tag 302 erfüllte, wurde dieser Patient als Nicht-Responder gewertet. Die Auswertung der HINE-Responder zeigt zudem, dass im Nusinersen-Arm eine permanente Verbesserung motorischer Meilensteine zu verzeichnen ist, welche im BSC-Arm nicht erreicht wurde.</p>	<p><i>Disease - CHOP INTEND</i></p> <p>Der CHOP INTEND erfasst über 16 Items motorische Fähigkeiten. Er wurde speziell für die Bewertung der motorischen Entwicklung von Säuglingen mit motorischer Schwäche, einschließlich Säuglingen mit SMA Typ 1, entwickelt. Die Ergebnisse werden deshalb ergänzend bewertet, auch wenn die Aussagekraft durch das unklare Verzerrungspotential aufgrund fehlender finaler Validierungsstudien eingeschränkt zu werten ist. Die Ergebnisse der Responderanalysen werden aus diesem Grund nicht herangezogen.</p> <p>Die Veränderung der Gesamtwerte zu Baseline zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (Differenz MW: 18,66; 95%-KI: [15,42; 21,90]; p<0,0001). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g: 2,19; 95%-KI: [1,72; 2,66]; p<0,0001).</p> <p>[...]</p> <p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE</i></p> <p>Der HFMSE wurde zur Erfassung der klinischen Progression bei Patienten mit Typ 2 und 3 SMA validiert und erfasst mit 33 Items die Veränderung motorischer Funktionen. Die vorgelegten Angaben zur MCID reichen nicht aus, den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Wert zu bestätigen. Damit sind die dargestellten Responderanalysen nicht abschließend beurteilbar. Das Verzerrungspotential für die dargestellte Auswertung des Endpunktes HFMSE wird als niedrig bewertet. In der Veränderung der motorischen Funktion von Baseline zu Monat 15 zeigt sich ein</p>
--	--

<p>S. 26 Z. 26- 28</p>	<p>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND)</p> <p>In ENDEAR zeigt der patientenrelevante Endpunkt ‚Anteil der CHOP INTEND-Responder‘ statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen, dies entspricht einem hochrelevanten, gravierenden Effekt im Sinne einer 30-mal höheren Chance eine Verbesserung der motorischen Funktion zu erreichen. In der Nutzenbewertung bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz. Daten zur Validität liegen seit 2011 vor [4]. Eine Prozedur für eine formale Validierung ist weder seitens des G-BA noch im Rahmen des Methodenpapiers des IQWiG abschließend beschrieben worden, Biogen geht in Anlehnung an die Schlussfolgerung der Autorin Glanzmann von einer Validität des Instruments aus.</p> <p>Der CHOP INTEND ist speziell für Kinder mit infantiler SMA entwickelt worden und misst die motorischen Funktionen sowie die motorische Entwicklung anhand von 16 Items. Der Test beurteilt die Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten einerseits durch Beobachtung (spontane Bewegungen), andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen). Die erzielten Funktionen werden mit einem Wert von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet [5].</p> <p>Der CHOP INTEND wurde im Rahmen einer multizentrischen natürlichen Verlaufsstudie 2011 validiert und spiegelt die Schwere der Erkrankung (Anzahl der SMN2-Kopien und Bedarf an Beatmung) wider [4].</p> <p>In einer weiteren natürlichen Verlaufsstudie von Finkel et al. (2014) wurde über eine jährliche Abnahme des Gesamtscores von 1,27 Punkten berichtet. Die Erhöhung von ≥ 4 Punkten im Gesamtscore, welche als patientenrelevante Veränderung von Biogen in der Studie gewählt wurde, grenzt sich klar vom natürlichen Verlauf der</p>	<p>statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen (Differenz Least Square (LS) MW: 4,42; 95%-KI: [2,46; 6,38]; $p < 0,0001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, womit sich ein deutlich klinisch relevanter Effekt ableiten lässt (Hedges' g: 0,99; 95%-KI: [0,55; 1,42]; $p < 0,0001$).</p> <p><i>Revised Upper Limb Module - RULM</i></p> <p>Das Instrument stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patienten als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Die Ergebnisse werden daher trotz dieser Einschränkung in der Aussagekraft als patientenrelevant erachtet und ergänzend herangezogen. Die Veränderungen von Baseline zu Monat 15 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87; 4,82]; $p < 0,0001$), jedoch lässt sich die klinische Relevanz nicht abschließend bewerten, da das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervall ([0,15; 1,0]; $p = 0,008$) des Hedges' g (0,57) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.</p>
--------------------------------	---	--

<p>S.27 Z.6-9</p>	<p>Erkrankung ab [6].</p> <p>Die Erhebung der CHOP INTEND-Responder in der ENDEAR - Studie erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie an den Tagen 183, 302 und 394. Dabei war das zuletzt aufgetretene Ereignis ausschlaggebend, ob ein Patient als Responder gezählt wird. Wenn ein Patient das Responsekriterium an Tag 183 erreichte, aber dieses nicht an Tag 302 erfüllte, wurde dieser Patient als Nicht-Responder gewertet. Die Auswertung der CHOP INTEND-Responder zeigt, dass im Nusinersen-Arm eine permanente Verbesserung motorischer Meilensteine zu verzeichnen ist, während dies im BSC-Arm nicht der Fall ist.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Endpunkte der HINE- und CHOP INTEND-Responder wurden somit mittels klinisch eingesetzter und akzeptierter Instrumente erhoben und zeigen bereits einzeln die Verbesserung der motorischen Funktionen unter Nusinersen für die infantile SMA Population. Die beiden krankheitsspezifischen Instrumente weisen in der Analyse von Bishop et al. (2017) eine belegte Korrelation auf, die betont ebenfalls die Relevanz beider Instrumente für die Beurteilung der motorischen Funktionalität von SMA-Patienten [1].</p> <p>Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSSE)</p> <p>Der HFMSSE wurde für die Evaluierung von Veränderungen der motorischen Funktion und klinischer Progression in klinischen Studien mit Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt. Der patientenrelevante Endpunkt der HFMSSE-Responder, welcher in der Studie CHERISH erhoben wurde, zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen mit einem erheblichen Zusatznutzen. In der Nutzenbewertung bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz sowie die Validierung des krankheitsspezifischen Instrumentes. Das definierte Responsekriterium ist für den G-BA nachvollziehbar und erschien laut Niederschrift des Beratungsgesprächs dem G-BA zur Messung motorischer Funktionen geeignet [7].</p>	
-----------------------	--	--

<p>S. 27 Z. 9-17</p>	<p>Der validierte HFMSE erlaubt die Beurteilung der motorischen Funktionen und des motorischen Fortschritts bei Patienten mit später einsetzender SMA [4; 8]. Der HFMSE besteht aus der Hammersmith Functional Motor Scale (HMFS) und 13 zusätzlichen Items [8]. Jedes Item wird auf einer 3-Punkte-Skala – 0 (ist nicht in der Lage), 1 (ist mit Hilfestellung in der Lage) und 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) – bewertet [9; 10].</p> <p>Mercuri et al. (2016) berichteten über eine Änderung im HFMSE-Score im natürlichen Verlauf von ± 2 Punkten bei 77 % der Patienten, von einer Abnahme von mehr als 2 Punkten bei 15 % der Patienten und einer Zunahme von mehr als 2 Punkten bei nur 8 % der Patienten [9]. Eine Verbesserung von ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevant erachtet basierend auf einer Studie mit Valproinsäure, die die Standardabweichung des HFMSE mit 3,19 berichtet [11; 12].</p> <p>Die Erhebung des HFMSE-Responder erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie an den Tagen 169, 274, 365 und 456. Dabei war das zuletzt aufgetretene Ereignis ausschlaggebend, ob ein Patient als Responder gezählt wird. Wenn ein Patient das Responsekriterium an Tag 169 erreichte, aber dieses nicht an Tag 274 erfüllte, wurde dieser Patient als Nicht-Responder gewertet. Die Auswertung der HFMSE-Responder zeigt, dass im Nusinersen-Arm eine permanente Verbesserung motorischer Meilensteine zu verzeichnen ist, dieses war nicht der Fall im BSC-Arm.</p> <p>Revised Upper Limb Module (RULM)</p> <p>Der RULM ist ein krankheitsspezifisches Bewertungsinstrument, welches zur Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten von SMA Patienten entwickelt wurde. In der Dimension Morbidität wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen gezeigt.</p> <p>Der G-BA legt dar, dass sich die Krankheitssymptomatik der SMA</p>	
--------------------------	---	--

eher proximal als distal und stärker in den Beinen als in den Armen manifestiert. Aufgrund dieser Aussage und der fehlenden Information zur Validierung des RULM, schließt der G-BA die im Dossier gezeigten Daten nicht in die Nutzenbewertung ein.

Der ‚Upper Limb Module (ULM)‘ ist ein validiertes Instrument, um die Funktion der oberen Extremitäten bei nicht-ambulanten SMA Patienten zu bewerten. Dieser hat sich bewährt in der Zielpopulation von nicht-gefähigen Kindern und geschwächten Patienten, die einen Floor-Effekt oder eine sehr niedrige Punktzahl im HFMS Scale zeigten. Diese Patienten weisen auch signifikante Bewegungseinschränkungen der unteren und oberen Gliedmaße auf. Der ULM wurde weiterentwickelt zum RULM, um eine größere SMA Population einzuschließen und Ceiling-Effekte zu reduzieren [13].

Einem internationalen Expertengremium (Bereich neuromuskulärer Erkrankungen) zufolge, zeigt die Funktionsskala des RULM eine gute Reliabilität und Validität für ein breites Spektrum von gefähigen und nicht-gefähigen Patienten [13]. Dieses wird durch einen Pearson Separation Index von 0,954 belegt sowie durch Inter-Rater Reliabilität (‚Intra-Class correlation coefficient‘ von 0,928). Dabei erweist sich der RULM Score als geeignet für die Bestimmung der Funktionalität der oberen Extremitäten und misst diese zuverlässig, welches in der Publikation mit einer Rasch-Analyse untersucht wurde [13].

Eine Analyse von McGraw et al. (2017) zeigt auf, dass bereits kleine Veränderungen der motorischen Funktionen einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten und Betreuungspersonen hat [14].

Im HFMSE werden die Funktionen der oberen Extremitäten nur indirekt wiederspiegelt, dieser konzentriert sich auf die Grobmotorik und vernachlässigt die Feinmotorik. Die Feinmotorik wiederum wird anhand des RULM untersucht Der RULM untersucht 20 Items, insbesondere eingeschränkte distale Funktionen der

<p>S. 27 Z. 22- 28</p>	<p>oberen Extremitäten wie die Handgeschicklichkeit. Der RULM ergänzt somit die Ergebnisse des HFMSE anhand von Dimensionen, die im HFMSE nicht dargestellt werden können [13].</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass der RULM insbesondere für SMA Patienten entwickelt wurde und im Vergleich zum HFMSE die Funktionen der oberen Extremitäten genauer beurteilt werden, befürwortet Biogen, dass der RULM als Endpunkt für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Jegliche Verbesserung der Armfunktion und der Feinmotorik ist sehr bedeutend für SMA Patienten und damit patientenrelevant (z. B. bessere Kontrolle über den Rollstuhl und damit Verbesserung der Mobilität). Aufgrund der zuvor dargestellten Punkte sollte der Zusatznutzen für Nusinersen im Endpunkt des RULM für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND)</p> <p>Die Veränderung des ACEND wurde als Endpunkt in der CHERISH Studie untersucht und zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen. Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich mit SMA – auf die Eltern/den Erziehungsberechtigten zu quantifizieren. Der G-BA hat diesen Endpunkt als nicht patientenrelevant beurteilt und berücksichtigt ihn daher nicht in der Nutzenbewertung.</p> <p>Dieses Bewertungsinstrument wird von den Eltern/dem Erziehungsberechtigten ausgefüllt und enthält sieben Domänen, anhand welcher die körperliche Beeinträchtigung in Bezug auf das Füttern/Pflegen/Ankleiden (6 Items), Sitzen/Spielen (5 Items), Bewegung (5 Items) und auf die Fortbewegung (7 Items) sowie zeitliche (4 Items), emotionale (9 Items) und finanzielle (5 Items) Belastungen evaluiert werden. In den Domänen Bewegung und Fortbewegung zeigten sich statistisch signifikante Vorteile</p>	
--------------------------------	--	--

	<p>zugunsten von Nusinersen. Der Fragebogen beinhaltet in der Domäne Bewegung die folgenden Items: Kann sich Ihr Kind auf dem Bett zur Seite drehen; Kann Ihr Kind aus dem Bett aufstehen und sich wieder hineinbegeben; Kann Ihr Kind von einem Stuhl/von der Couch aufstehen und sich wieder hinsetzen; Kommt Ihr Kind in die Badewanne und wieder heraus; Kommt ihr Kind ins Auto hinein und wieder heraus. Der Fragebogen beinhaltet in der Domäne Fortbewegung die folgenden Items: Rollt, rutscht oder krabbelt ihr Kind am Boden; Geht Ihr Kind und hält es sich dabei an Möbeln fest; Kann Ihr Kind 10 Schritte oder mehr gehen; Rutscht, krabbelt und/oder geht Ihr Kind die Treppen hinauf und/oder hinunter; Kann sich Ihr Kind in einem Raum fortbewegen; Kann sich Ihr Kind auf holprigem, unebenem Untergrund fortbewegen [15].</p> <p>Biogen stimmt mit der Ansicht des G-BAs überein, dass der ACEND die Belastung der Eltern/Erziehungsberechtigten quantifiziert, weist aber darauf hin, dass das Bewertungsinstrument patientenrelevante Domänen enthält, die für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p>	
<p>S. 51 Z. 26- 28</p>	<p>Ad 2. Kombiniertes Endpunkt ‚Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung‘</p> <p>Der kombinierte Endpunkt ‚Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung‘ wurde in der Studie ENDEAR erhoben und vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Die Auswertung der Studienergebnisse zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nusinersen mit beträchtlichem Zusatznutzen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass sich die Ergebnisse im Teilendpunkt Zeit bis zum Tod (n = 16) und im Teilendpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (n = 13) in der Kontrollgruppe nicht mit der Anzahl der Ergebnisse des kombinierten Endpunktes (n = 28) decken.</p> <p>Im kombinierten Endpunkt ‚Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung‘ wurde nur das zuerst aufgetretene Ereignis gewertet. Da ein Patient sowohl zunächst eine dauerhafte Beatmung erhalten</p>	<p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Mortalität wurde in der ENDEAR Studie im Rahmen der Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) als Überlebensrate und als Teil des kombinierten Endpunktes als „Zeit bis zum Tod“ erfasst.</p> <p><i>Zeit bis zum Tod</i></p> <p>Es wurde die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation oder Randomisierung bis zum Eintritt des Todes über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Es verstarben 13 (16 %) Patienten in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 16 Patienten (39 %) unter BSC, womit sich das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Nusinersen statistisch signifikant um 63,3 % verringerte (Hazard Ratio (HR): 0,367; 95%- Konfidenzintervall (KI):</p>

	<p>hat und im weiteren Verlauf verstarb, wurde dieser in dem kombinierten Endpunkt nur als Patient mit dauerhafter Beatmung gewertet. Somit waren im Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder permanente Beatmung“ 28 Patienten eingeschlossen. In den Einzelauswertungen wurde aber jedes Ereignis gezählt, wodurch 16 Patienten erfasst wurden, die starben und 13 Patienten, die eine permanente Beatmung erhielten.</p>	<p>[0,18; 0,76]; p=0,0074). Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung</i></p> <p>Im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wurde jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis gezählt. Insgesamt war das Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 53 % statistisch signifikant verringert (HR: 0,47; 95%-KI: [0,28; 0,78]; p=0,0037). Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug unter der Scheinbehandlung 22,6 Wochen (95%-KI: [13,6; 31,3]), unter Nusinersen konnte die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht ermittelt werden (n.a.; 95%-KI: [36,3; n.a.]).</p> <p>In der Einzelauswertung des kombinierten Endpunktes hinsichtlich der Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für mehr als 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>
<p>S. 42 Z. 12-13</p>	<p>Ad 3. Einwand hinsichtlich der verwendeten statistischen Methoden: Statistische Hypothesen der Studien ENDEAR und CHERISH sowie Verwendung von statistischen Modellen im Studienprotokoll und im Dossier</p> <p>Statistische Hypothesen</p> <p>Aufgrund der vorliegenden inhaltlichen Struktur des statistischen Analyseplans wurden keine expliziten Hypothesen für die jeweiligen Endpunkte genannt. Für diese ist die generell genannte Nullhypothese, nämlich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, gültig, die sich im Clinical Study Report (CSR) auf Seite 54 der Studie ENDEAR befindet:</p> <p><i>„The difference in the percentage of responders between the ISIS</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

396443 and sham-procedure groups was compared using logistic regression with the number of motor milestones at baseline, age at symptom onset, and disease duration at Screening as covariates. If the number of responders was less than 5 in either group, Fisher's exact test was used instead. If Fisher's exact test was used, the unconditional confidence interval (CI) for the difference in response rates was provided [Santner and Snell 1980].“

Für den Endpunkt „Anteil der HINE-Responder“ leitet sich die Nullhypothese aus der Aussage ab, dass die Hauptanalyse den Anteil der HINE-Responder vergleicht (“the main analysis is to compare the proportion of motor milestone responders” (Statistischer Analyseplan ENDEAR Seite 21).

Für den Endpunkt “Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung” ist die Nullhypothese auf der Seite 25 im Statistischen Analyseplan der Studie ENDEAR explizit erwähnt:

„The analysis is to compare the time to death or permanent ventilation between the two treatment groups in the ITT Set using the log-rank test stratified by the stratification factor, disease duration at Screening (<=12 weeks or >12 weeks), which will be calculated based on the baseline data. The null hypothesis is that nusinersen and sham procedure control groups have the same ‘survival’ function.“

Für die Studie CHERISH gilt folgende im Statistischen Analyseplan gelistete (Seite 28) statistische Hypothese:

„The main analysis is to compare the change from baseline HFMSE score at 15 months between the two treatment groups based on the ITT Set. [...] The null hypothesis is that ISIS 396443 and sham procedure control groups have the same change from baseline HFSME score at 15 months.“

Statistische Modelle

S. 69

<p>Z. 30-34</p>	<p><i>“Mit Einreichung des Nutzendossiers zu Nusinersen legt der pU über den Studienbericht hinaus zusätzliche, für das Dossier angefertigte, Datenanalysen für den finalen Datenschnitt vor. Teilweise bleibt unklar, welches statistische Modell für die ergänzenden Berechnungen verwendet wurde. Dies ist von besonderem Interesse, da die Effektschätzer teilweise leicht von denen im Studienbericht abweichen. Die Ergebnisse beider Quellen sind gleichgerichtet und es ist wahrscheinlich, dass der Unterschied auf verschiedene statistische Modelle zurückzuführen ist. Dies wird jedoch nicht ausgewiesen.”</i></p> <p>Die Unterschiede zwischen den Konfidenzintervallen im CSR und im Dossier sind durch die Verwendung von unterschiedlichen statistischen Modellen entstanden. Diese wurden aufgrund der spezifischen Anforderungen hinsichtlich der Methodik im Rahmen der Dossierbewertung angepasst. Im CSR wurde das exakte unbedingte Konfidenzintervall für die Unterschiede in der Response-Rate verwendet [16]. Im Dossier wurde das Wald-Intervall verwendet. Dadurch sind die vom G-BA erwähnten minimalen Unterschiede in den statistischen Modellen zu erklären.</p> <p>Für die statistische Auswertung, der im Dossier dargestellten Effektschätzer, wurde bei binären Endpunkten, falls in der 2x2-Tabelle Nullzellen auftraten, zu jedem Eintrag 0,5 addiert, um die Absolute Risikoreduktion, das Relative Risiko oder das Odds Ratio zu berechnen. Für die Effektmaße wurden die 95 % Konfidenzintervalle basierend auf der Inversion des standardgemäß durchgeführten asymptotischen Tests berechnet.</p> <p>Für die stetigen Endpunkte wurde ein Regressionsmodell mit der Veränderung zu Baseline als Response-Variable und Behandlungszuordnung als kategorialer Kovariate verwendet, um die Veränderung zu Baseline zwischen den beiden Gruppen und das 95 % Konfidenzintervall zu berechnen. Durch eine geeignete Skalierung folgt Hedge's g einer nicht-zentralen t-Verteilung. Das entsprechende 95 % Konfidenzintervall wurde deswegen durch</p>	
-----------------	--	--

	<p>Inversion der zugrundeliegenden nicht-zentralen t-Verteilung bestimmt.</p> <p>Die genannten Effekte hinsichtlich des Zusatznutzens im Rahmen der Endpunktbewertung bestätigen sich in beiden Modellen und verwendeten Methoden.</p>	
<p>S. 46 Z. 13- 27</p>	<p>Ad 4. Dosierung von Nusinersen – Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA)</p> <p>Der G-BA stellt die Unterschiede der Dosierung zwischen den Studien ENDEAR und CHERISH dar und hinterfragt den Dialog mit der EMA, der zu der in der Fachinformation aufgeführten Dosierung geführt hat.</p> <p>Die zugrundeliegende Biologie von SMA und der Wirkmechanismus von Nusinersen sind bei allen Patienten gleichwertig und unabhängig von der jeweiligen SMA-Form. Dabei zeigt Nusinersen ein gutes Sicherheitsprofil. Die Verträglichkeit von Nusinersen spiegelt sich in den Vorteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche) wider.</p> <p>Die im klinischen Entwicklungsprogramm generierten Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit einer Dosisanpassung anhand des Alters oder des Volumens des Liquors (Cerebrospinal Fluid, CSF). Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die sog. Area under the Curve (AUC) ist bei einer fixen oder an das Alter angepassten Dosis vergleichbar. Es zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition über verschiedene Altersgruppen hinweg. Die geringen Dosisunterschiede zwischen einer fixen oder einer an das Alter angepassten Dosis führen zu dem Schluss, dass kein klinisch bedeutender Vorteil einer an das Alter angepassten Dosierung gegenüber einer fixen Dosierung besteht. Simulationen, die auf dem aktualisierten Pharmakokinetik-Modell basieren, zeigen, dass sich die CSF-AUC zwischen den</p>	<p>Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen.</p>

Altersgruppen nicht unterscheidet. Dies führt dazu, dass eine an das Alter des Patienten angepasste Dosierung nicht notwendig ist. Die Verabreichung von 3 Aufsättigungsdosen führt zu geringeren CSF Talspiegeln im Vergleich zu 4 Aufsättigungsdosen. Die Steady-State CSF-Talkonzentration ist nach 4 Aufsättigungsdosen erreicht, sodass diese mit Erhaltungsdosen alle 4 Monate konstant gehalten werden kann. Die Gabe einer Erhaltungsdosis alle 6 Monaten führt zu einem Abfall der Steady-State CSF-Talkonzentration von 50 % (unabhängig vom Alter). Dieses Ergebnis unterstützt eine Verabreichung der Erhaltungsdosen alle 4 Monate. Dieses wird durch Ergebnisse über die mediane Eliminationshalbwertszeit im ZNS-Gewebe von adulten Affen von 116 Tage (ca. 4 Monate) ebenfalls unterstützt.

Die Festlegung des Dosierungsregimes für CHERISH erfolgte auf Basis präklinischer toxikologischer Daten und pharmakokinetischer Beobachtungen aus Tierstudien an Affen sowie der für die pharmakologische Wirkung antizipierten Konzentration im Zielgewebe und den Sicherheitsdaten aus bereits abgeschlossenen oder zum Zeitpunkt der Studienplanung noch laufenden Studien zu Nusinersen. Die für diese Studie ausgewählte Dosierung von 12 mg sowie die verwendeten Dosierungsintervalle ermöglichen ein Erreichen und eine Aufrechterhaltung der gewünschten Wirkstoffkonzentration bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Patientensicherheit. Ähnliche Informationen bildeten die Basis für die Festlegung der Dosierung in der Studie ENDEAR, so dass auch hier auf das Gleichgewicht zwischen dem Erreichen der gewünschten Wirkstoffkonzentration auf der einen und der Patientensicherheit auf der anderen Seite geachtet wurde.

Im Rahmen der Bewertung der pivotalen Studien wurde diesen Umständen durch die EMA in Form der Festlegung einer fixen 12-mg-Dosis sowie der Festlegung der Dosierungsintervalle auf alle 4 Monate Rechnung getragen [17].

Die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext ist auch hinsichtlich der Dosierung vollständig

	gegeben. Im Rahmen der Post-Market-Authorization wird die Dosierung in laufenden Studien überprüft.	
--	---	--

Literaturverzeichnis

1. Bishop, K. M., Montes, J. & Finkel, R. S. 2017. 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*.
2. De Sanctis, R., Coratti, G., Pasternak, A., Montes, J., Pane, M., Mazzone, E. S., Young, S. D., Salazar, R., Quigley, J., Pera, M. C., Antonaci, L., Lapenta, L., Glanzman, A. M., Tiziano, D., Muntoni, F., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R. & Mercuri, E. 2016. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*, 26, 754-9.
3. Maitre, N. L., Chorna, O., Romeo, D. M. & Guzzetta, A. 2016. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a High-Risk Infant Follow-Up Program. *Pediatr Neurol*, 65, 31-8.
4. Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Montes, J., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., Yang, M., Sproule, D., De Vivo, D. C., Kaufmann, P., Finkel, R. S., Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular, A. & Muscle Study, G. 2011. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther*, 23, 322-6.
5. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K. J., Scott, C., Pane, M., Messina, S., Bertini, E., Mercuri, E. & Finkel, R. S. 2010. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*, 20, 155-61.
6. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J., Riley, S., Benton, M., Ryan, P. A., Montgomery, M., Marra, J., Gooch, C. & De Vivo, D. C. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83, 810-7.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-174: Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA).
8. O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & De Vivo, D. C. 2007. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord*, 17, 693-7.
9. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Dunaway, S., Salazar, R., Pasternak, A., Quigley, J., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Messina, S., Sframeli, M., Vita, G. L., D'Amico, A., van den Hauwe, M., Sivo, S., Goemans, N., Kaufmann, P., Darras, B. T., Bertini, E., Muntoni, F. & De Vivo, D. C. 2016. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord*, 26, 126-31.
10. Montes, J., Glanzman, A. M., Mazzone, E. S., Martens, W. B., Dunaway, S., Pasternak, A., Riley, S. O., Quigley, J., Pandya, S., De Vivo, D. C., Kaufmann, P., Chiriboga, C. A., Finkel, R. S., Tennekoon, G. I., Darras, B. T., Pane, M., Mercuri, E., McDermott, M. P. & Pediatric

- Neuromuscular Clinical Research Network, M. S. G. S. M. A. E. 2015. Spinal muscular atrophy functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 52, 942-7.
11. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Reyna, S. P., Prior, T. W., LaSalle, B., Sorenson, S. L., Wood, J., Acsadi, G., Crawford, T. O., Kissel, J. T., Krosschell, K. J., D'Anjou, G., Bromberg, M. B., Schroth, M. K., Chan, G. M., Elsheikh, B. & Simard, L. R. 2009. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One*, 4, e5268.
 12. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Crawford, T. O., Simard, L. R., Reyna, S. P., Krosschell, K. J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M. K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T. W., Sorenson, S. L., Maczulski, J. A., Bromberg, M. B., Chan, G. M., Kissel, J. T. & Project Cure Spinal Muscular Atrophy Investigators, N. 2010. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One*, 5, e12140.
 13. Mazzone, E. S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J. W., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2017. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*, 55, 869-74.
 14. McGraw, S., Qian, Y., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K. & Yeh, W. S. 2017. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol*, 17, 68.
 15. Matsumoto, H., Clayton-Krasinski, D. A., Klinge, S. A., Gomez, J. A., Booker, W. A., Hyman, J. E., Roye, D. P., Jr. & Vitale, M. G. 2011. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease. *Journal of pediatric orthopedics*, 31, 284-92.
 16. Santner, T. J. & Snell, M. K. 1980. Small-Sample Confidence Intervals for $p_1 - p_2$ and p_1/p_2 in 2×2 Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association*, 75, 386-94.
 17. Biogen Idec Ltd 2017. Fachinformation Spinraza® 12 mg Injektionslösung Stand: Mai 2017.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nusinersen (Spinraza®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche, Dr. Diana Forst

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten: 26/27 & 34/35 & 72/76	<p>Anmerkung: Am 30.05.2017 wurde Nusinersen als Orphan Drug als erste Therapie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie in Europa zugelassen. (1)</p> <p>Das Anwendungsgebiet nach Fachinformation von Nusinersen lautet wie folgt: „Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.“ (2)</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG veröffentlicht. (3)</p> <p>Die Roche Pharma AG (nachfolgend Roche) entwickelt aktuell zwei Wirkstoffe (Olesoxime und RO7034067) für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie. Daher nimmt Roche nachfolgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Nusinersen.</p> <p>Ein in der Nutzenbewertung berücksichtigter patientenrelevanter Endpunkt der Studie ENDEAR (CS3B) in der Kategorie Morbidität ist unter anderem der CHOP-INTEND (Anteil der CHOP INTEND-Responder). Das Verzerrungspotential wurde für diesen Endpunkt, hoch bzw. unklar bewertet und als nicht ausreichend validiert eingestuft. Des Weiteren wurden fehlende Untersuchungen zur Responseschwelle (MCID) angemerkt. Auch wenn bei dem vorliegenden Krankheitsbild von einer stetigen Verschlechterung des Gesundheitszustandes ausgegangen wurde und jegliche dauerhafte Verbesserung der motorischen Funktion bei SMA-I-Patienten als erstrebenswert angesehen werden kann, wird der Einsatz von validierten Instrumenten (HINE, CHOP INTEND) in Studien als nötig erachtet. Aufgrund dieser Limitationen wurden die Ergebnisse, hinsichtlich der Validität des</p>	<p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>vgl. Kommentierung der Stellungnahme S.39 ff.</p>

Stellungnehmer: Roche, Dr. Diana Forst

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebungsinstruments bzw. der Präzision und Größe des Effekts, als mit Unsicherheiten behaftet, betrachtet. (3)</p> <p>Aus Sicht von Roche wurde der CHOP INTEND speziell entwickelt, um für Kinder mit SMA Typ I ein validiertes Messinstrument zur Erhebung von motorischen Endpunkten zur Verfügung zu haben. Der CHOP INTEND umfasst aktive Bewegungen und ausgelöste Reflexbewegungen. Dabei korrelieren die Punktwerte mit der fortschreitenden klinischen Verschlechterung der Patienten. (4,5) Es handelt sich um einen sensitiven Endpunkt, der kleine Änderungen erkennen kann, vor allem im frühkindlichen Stadium, wo sich der Gesundheitsstatus schnell ändert. (1)</p> <p>Des Weiteren ist der CHOP-INTEND ein anerkanntes, vielfach verwendetes und akzeptiertes Messinstrument zur Erfassung der motorischen Entwicklung bei Kindern mit SMA Typ I und wurde in der Studie von Glanzmann et. al., 2011 entsprechend validiert. (5, 6)</p> <p>Die nach Einschätzung des G-BA nicht ausreichende Validierung wird in der Bewertung nicht diskutiert und kann vom Leser somit nicht in Gänze nachvollzogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wäre wünschenswert, wenn die Validierung und deren Akzeptanz in der Fachwelt gleichermaßen in der Nutzenbewertung akzeptiert würden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) EMA. EPAR Public assessment report Spinraza. 2017.
- (2) Biogen Fachinformation, Spinraza® 12 mg Injektionslösung [online]. Stand: Mai.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nusinersen (Spinraza®) Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V. 2017.URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf
- (4) Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. (2010). The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*, 20(3):155-161.
- (5) Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, et al. (2011). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy*, 23(4):322-326.
- (6) Finkel R, et al. (2015). 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, the Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 25: 593–602

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23. Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nusinersen / Spinraza
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Der G-BA berücksichtigt das in der Studie CHERISH eingesetzte Instrument <i>Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND)</i> nicht für die Nutzenbewertung. Begründet wird dies mit dem Hinweis, dass der Endpunkt nicht patientenrelevant sei.</p> <p>Fazit Novartis Pharma GmbH</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht nachvollziehbar, da das Instrument ACEND zwar durch die betreuende Person bzw. Eltern ausgefüllt wird, die Studie CHERISH aber Patienten im Alter von im Median 3 Jahren einschließt. Validierte Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten entsprechend berücksichtigt werden, da in dieser Altersgruppe eine direkte Befragung der Patienten zur Erhebung der Lebensqualität nicht sinnvoll erscheint.</p>	<p>Die Anmerkung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p>

5.4 Stellungnahme PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nusinersen/Spinraza
Stellungnahme von	PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz, Univerisätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine hereditäre neuromuskuläre Erkrankung bei der es durch einen homozygoten Verlust des „survival motoneuron 1“-Gen (SMN1) zu einem konsekutiven Verlust der spinal lokalisieren Motoneurone kommt. Das sehr ähnlich aufgebaute SMN2-Protein kann den Funktionsverlust SMN2 nur partiell kompensieren. Dabei gibt es einen Zusammenhang zwischen den vorhandenen Genkopien und der Symptomschwere des Phänotyps. Auch wenn SMN1 und 2 vornehmlich das Überleben der spinalen Motoneurone sichern, ist es ein ubiquitär exprimiertes Protein und der klinische Verlauf in der Spätphase der Erkrankung zeigt in zahlreichen Organsystemen Veränderungen, sodass letztlich eine Systemerkrankung angenommen werden muss. Der Verlust der Motoneurone ist dabei stetig, sodass die Erkrankung einen chronisch progredienten Verlauf zeigt. Besserungen oder Stabilisierungen der motorischen Funktion sind daher nicht zu verzeichnen. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine zu erreichen, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen. Bei der schwersten SMA-Form kommt es zu Lähmungen und Ausfällen der Muskelgruppen, die an grundlegenden Lebensfunktionen wie dem Atmen oder dem Schlucken beteiligt sind. Die Lebenserwartung der am schwersten betroffenen Patienten beträgt nur etwa 18-24 Monate (1). Das klinische Bild der SMA umfasst ein breites Spektrum von Formen mit äußerst variablem Krankheitsbeginn – von bereits im Mutterleib (intrauterin) auftretender Symptomatik bis hin zum Einsetzen erst im Erwachsenenalter. Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn ist die Krankheitsprogression mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens, z. B. durch das Angewiesen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p> <p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sein auf einen Rollstuhl, verbunden (2-5). Dabei ist Muskulatur der unteren Extremitäten typischerweise deutlich mehr betroffen als die der oberen Extremität, die den Erhalt der Patientenautonomie bei Einschränkung oder Verlust der Gehfähigkeit im Krankheitsverlauf jedoch dann deutlich dominiert. Eine Einschränkung der kognitiven Leistungen besteht nicht, die Patienten sind häufig überdurchschnittlich intelligent sowie von höherem Bildungsgrad.</p>	<p>vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹⁵ wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht abgestellt.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Nusinersen liegen Ergebnisse der finalen Datenschnitte aus den zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH vor. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da bei den jeweiligen Interimsanalysen vordefinierte Wirksamkeitsnachweise erzielt wurden. Patienten können seither an der offenen Langzeitstudie SHINE (CS11) teilnehmen. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die supportive Studie NURTURE eine Zwischenanalyse mit Datenschnitt 31. Oktober 2016 dargestellt.</p>
<p>Für SMA II Patienten die das Erwachsenenalter erreichen, besteht die Zunahme der motorischen Funktionseinschränkung zum einen in Form einer zunehmenden Störung der Atmung, die sowohl primärer Ausdruck der Schwäche der Atemmuskulatur ist, als auch sekundärer Ausdruck einer restriktiven Atemstörung durch eine zunehmende Skoliose. Die zunehmende Einschränkung der Atemfunktion ist bedingt durch eine Neigung zu Pneumonien dabei der Hauptfaktor einer verkürzten Lebenserwartung bei Patienten mit SMA II. Die zweite für SMA II relevante motorische Einschränkung im Erwachsenenalter ist die zunehmende Beteiligung der oberen Extremität. Die Armfunktion bestimmt dabei maßgeblich den Erhalt der Autonomie, die Berufsfähigkeit sowie die selbstständige Kontrolle von Hilfsmitteln wie z.B. elektrischen Rollstühlen etc. Ein längst möglicher Erhalt der Armfunktion stellt daher einen wesentlichen lebensqualitätsbestimmenden Faktor für SMA II-Patienten dar (6).</p> <p>Ein signifikanter Anteil der SMA III-Patienten ist bei Erreichen des Erwachsenenalters noch eingeschränkt gehfähig. Im Vergleich zu SMA II-Patienten besteht bei SMA III-Patienten keine relevante Einschränkung der Lebenserwartung, bedingt durch eine sehr selten auftretende Beteiligung der Atemmuskulatur (7). Für diese Patienten ist</p>	<p>In der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie NURTURE wurden 25 präsymptomatische Patienten im Alter von ≤ 6 Wochen eingeschlossen, deren Erkrankung durch einen Gentest bestätigt wurde. Mit einer altersadjustierten Dosis, die ab einem Alter von 24 Monaten der zugelassenen Dosierung von 12 mg Nusinersen entspricht, werden die Patienten über fünf Jahre behandelt. Die Studie startete im Mai 2015 und läuft bis 2022. Da es sich bei den vorgelegten Daten um einen sehr frühen Datenschnitt einer nicht vergleichenden Studie mit altersadjustierter Dosis von Nusinersen handelt, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar</p>

15 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der längst mögliche Erhalt der Gehfähigkeit, damit Erhalt von Lebensqualität sowie möglichst gering eingeschränkter Teilhabe am Erwerbsleben ein hochrelevanter Faktor im Verlauf der Erkrankung.</p> <p>Nusinersen ist ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid (ASO). ASOs modulieren die Expression von Genen. Dies stellt eine krankheitsmodifizierende Behandlungsmethode dar, die unter anderem bei progressiven neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden kann. Nusinersen greift an der Proteinsynthese des homologen <i>SMN2</i>-Gen. Das führt dazu, dass mehr funktionales SMN-Protein in voller Länge hergestellt wird (8). Es greift also ursächlich in den Krankheitsmechanismus ein, indem es die Menge des fehlenden SMN-Proteins erhöht. Mutationen in den Exonen des SMN-Gens (Chromosom 5q) liegen bei den meisten SMA-Patienten vor. Mutationen in anderen Genen bedingen selten ebenfalls den Phänotyp einer SMA. Somit ist anzunehmen, dass Nusinersen durch den Wirkmechanismus bei den meisten Patienten SMN in relevanter Menge wiederherzustellen vermag und dies klinische Relevanz haben kann.</p> <p>Nusinersen verbessert die motorischen Funktionen und die Überlebensrate der Patienten, indem es ursächlich Einfluss auf den Krankheitsmechanismus und Krankheitsprogression nimmt. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression und anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung.</p>	<p>herangezogen. Weitere Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patienten mit infantiler Typ 1 und später einsetzende Formen (Typ 2, Typ 3) der Erkrankung vorgesehen waren und z. T. zum aktuellen Zeitpunkt weiter laufen, wurden im Dossier nicht dargestellt, da es entweder noch keinen Datenschnitt gibt (EMBRACE-Studie) oder die Studien nicht aktiv-vergleichend konzipiert sind. Der Einschluss von erwachsenen Patienten mit spät einsetzender Form der SMA ist im klinischen Studienprogramm von Nusinersen nicht vorgesehen.</p>
<p>Wenngleich der pharmakologische Effekt mutmaßlich über die gesamte Erkrankungsdauer, unabhängig von der Erkrankungsphase wirksam</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sein kann, kommen nicht alle Patienten für eine Therapie mit Nusinersen in Frage. Bei anderen nicht 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophien ist eine mögliche Wirksamkeit des Präparates weder untersucht, noch pharmakodynamisch sinnvoll. Für Patienten mit erheblich kompromittierter Atemfunktion (invasive Beatmung, über wesentliche Teile des Tages nicht-invasive Maskenbeatmung) ist ebenfalls die Indikation kritisch zu hinterfragen. Bei einmal eingetretener Ateminsuffizienz mit langzeitiger Respiratortherapie verbessert sich die Atemfunktion unter Nusinersen nicht und hat somit keinen effektiven Einfluss auf das Risiko für Pneumonien als Ursache für eine erhöhte Mortalität. Darüber hinaus besteht bei diesen Patienten in den meisten Fällen keine relevant erhaltene Armfunktion und somit eine 24h Abhängigkeit von Pflegepersonen.</p>	<p>Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nusinersen in der Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) wie folgt bewertet:</p> <p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:</u></p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich.</p> <p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:</u></p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich.</p> <p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:</u></p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:</u></p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar.</p>
<p>Bezogen auf den motorischen Funktionzustand erwachsener Patienten müssen die Therapieziele anders definiert werden als bei Kindern deren motorische Entwicklung im Sinne motorischer Meilensteine noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>Zu definierenden Therapieziele in der Therapie erwachsener SMA II-Patienten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhalt der motorischen Funktion der Arme zum Erhalt der Patientenautonomie - Verhinderung einer progredienten Atrophie der Atemmuskulatur mit der Folge einer durchgehenden Beatmung mit entsprechenden Folgekosten durch Beatmungspflege - Teilhabe am Erwerbsleben unter bestimmten Bedingungen - Einsparung von Hilfsmittel durch Verhinderung einer progredienten Behinderung 	

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Verhinderung einer Zunahme der bestehenden Pflegebedürftigkeit (24h-Assistenz) - Als Folge der o.g. Punkte Senkung der Mortalität durch Folgeerkrankungen <p>A.</p> <p>Zu definierende Therapieziele in der Therapie erwachsener SMA III-Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Längst möglicher Erhalt der Gehfähigkeit mit Erhalt der Patientenautonomie - Verhinderung zunehmender Einschränkung der Armfunktion - Erhalt einer regelhaften Erwerbstätigkeit - Verhinderung von Pflegebedürftigkeit mit entsprechenden Folgekosten - Einsparen von Hilfsmittelbedarf - Verhinderung von Ko-Morbidität und Folgeerkrankungen (z.B. Kontrakturen) 	
<p>Beispiele für erwachsene Patienten mit SMA unter Therapie mit Nusinersen</p> <p>33-jährige Patientin mit molekulargenetischer gesicherter SMA II, Pflegestufe III, 24h-Assistenz notwendig, nächtlich nicht-invasive Beatmung (<6h). Ausgeprägte neuromyopathische Skoliose mit Z.n. lumbaler Spondylodese, keine rezidivierenden Infekte seit 3 Jahren. Hochgradige Tetraparese mit Plegie der unteren Extremitäten sowie Folgekontrakturen. Linker Arm mit hochgradiger Parese, kaum erhaltene Restfunktion. Rechter Arm mittelgradige proximale Parese, gute Funktionsfähigkeit der rechten Hand. Die Patientin ist als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung S. 63 ff. verwiesen.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>psychotherapeutische Psychologin in Teilzeit in der Patientenversorgung tätig. Der Elektrorollstuhl wird selbstständig kontrolliert. Seit 1 Jahr auch langsame progrediente Verschlechterung der Funktion des rechten Armes festgestellt. Vor Einleitung einer Therapie mit Nusinersen Definition des Therapieziels der Patienten, hier der Erhalt der Armfunktion zur Kontrolle des elektrischen Rollstuhls, damit Erhalt der bereits eingeschränkten Patientenautonomie und eine Fortführung ihrer Berufstätigkeit. Nach Beginn der Therapie mit Nusinersen zum Ende der Aufsättigungsphase deutliche Zunahme der allgemeinen körperlichen Belastbarkeit, Reduktion von Fatigue, die die Patienten bisher mit vermehrten Arbeitspausen überbrücken musste, Arbeitsfähigkeit unverändert.</p> <p>19-jährige Patientin mit molekulargenetisch gesicherter SMA III. Deutliche Beteiligung der unteren Extremität mit über die letzten 2 Jahre deutlich zunehmender Funktionseinschränkung und Kontrakturen trotz intensiver Physiotherapie. Geringe Einschränkung der Armfunktion. Deutliche Einschränkung der Gehstrecke, für längere Strecken Notwendigkeit eines Rollstuhles. Patient plant den zeitnahen Beginn eines Studiums. Vor Einleitung der Therapie mit Nusinersen gemeinsame Definition des Therapiezieles mit Erhalt der Gehfähigkeit und Verhinderung einer zunehmenden Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit von Hilfsmitteln. Nach Beendigung der Aufsättigungsphase, Zunahme der freien Gehstrecke, seltenere Verwendung eines Rollstuhls, Steigerung von Ausdauer, körperlicher Belastbarkeit, Aufnahme eines wirtschaftlichen Studiums.</p>	<p>Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p>
<p>In der Therapie von nunmehr 8 Erwachsenen mit SMA II und III zeigt sich nach Abschluss der Aufsättigungsphase bei allen Patienten eine subjektiv und fremdanamnestisch berichtete Steigerung der</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
allgemeinen Leistungsfähigkeit, verringerte Fatigue sowie eine längere Steh- und Gehausdauer. Das Patientenalter liegt zwischen 19 und 57-jahren. Alle Patienten sind (eingeschränkt) berufstätig. Eine Befunderhebung zur Verlaufsbeurteilung ist zum frühen Zeitpunkt der Aufsättigung mittels u.g. Scores zu früh für eine adäquate Einschätzung des Therapieeffektes. Die Patientenberichte sind jedoch einheitlich positiv.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25 Tabelle 8	<p>Anmerkung:</p> <p>Die klinische Relevanz des HFMSE Scores als Outcome-Parameter wurde in einer rezenten Publikation erneut dargestellt. In dieser Studie wurde an 63 Patienten mit SMA II und III die Validität des Inhaltes sowie die klinische Bedeutsamkeit für Patienten sowie für „Caregiver“ der einzelnen Punkte überprüft. Die Studienpopulation umfasste dabei SMA Patienten mit einer Altersspanne von 14 bis 35 Jahre, darunter sowohl gehfähige als auch nicht gehfähige Betroffene. Dabei zeigte sich, dass jegliche Verbesserung auf der HFMSE Skala für den Patienten von klinischer Bedeutsamkeit, unabhängig vom Schweregrad ist. Wenngleich die Studienpopulation eher klein war, bildete diese doch das klinische Spektrum der SMA gut ab, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die HFMSE ein robuster Outcome-Parameter für klinische Studien ist, die Skala auch für Erwachsene Patienten ausreichend validiert ist und jegliche Verbesserung auf der Skala eine klinische relevante Rolle spielt (9).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die o.g. Ausführungen zeigen eine gute Testreliabilität auch jenseits des 12. Lebensjahres an. Entsprechend sind die Ergebnisse des HFMSE dieser Patientenpopulation ebenfalls zu</p>	<p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE</i></p> <p>Der HFMSE wurde zur Erfassung der klinischen Progression bei Patienten mit Typ 2 und 3 SMA validiert und erfasst mit 33 Items die Veränderung motorischer Funktionen. Die vorgelegten Angaben zur MCID reichen nicht aus, den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Wert zu bestätigen. Damit sind die dargestellten Responderanalysen nicht abschließend beurteilbar. Das Verzerrungspotential für die dargestellte Auswertung des Endpunktes HFMSE wird als niedrig bewertet. In der Veränderung der motorischen Funktion von Baseline zu Monat 15 zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen (Differenz Least Square (LS) MW: 4,42; 95%-KI: [2,46; 6,38]; $p < 0,0001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, womit sich ein deutlich klinisch relevanter Effekt ableiten lässt (Hedges' g: 0,99; 95%-KI: [0,55; 1,42]; $p < 0,0001$).</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigen.	jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S.34 Bewertung	<p>Anmerkung:</p> <p>Im natürlichen Verlauf der Erkrankung ist eine jährliche Reduktion des HFMSE von bis zu 2 Punkten anzunehmen. In der CHERISH-Studie zeigte sich im Durchschnitt unter Therapie eine Zunahme des HFMSE-Scores. Wenngleich das Ausmaß der Zunahme variabel war, so zeigt sich naturgemäß im Verlauf der Erkrankung nie eine Zunahme, bedingt durch den stetig progredienten Verlust der motorischen Nervenfunktion. Während im Kindesalter dies mit Verbesserung der motorischen Entwicklung verbunden ist, muss das Ziel des HFMSE im Erwachsenenalter, nach abgeschlossener motorischer Entwicklung anders bewertet werden. Da mit steigendem Lebensalter bei vielen Patienten ein langsamer Progress festzustellen ist bildet sich dieser nur gering im HFMSE ab (9, 10). Unter der Annahme das jedoch bereits geringe Veränderungen klinisch relevant sind stellt unter Therapie mit Nusinersen bereits der Erhalt der motorischen Funktion, objektivierbar durch langfristig stabile Werte im HFMSE ein patientenrelevantes Ziel dar. Dies ist aus Perspektive der klinischen Versorgung der Patienten klar nachvollziehbar, die jegliche auch nur geringe Veränderung der motorischen Funktionen als erheblichen Einschnitt und Beeinträchtigung der Lebensqualität erleben. Nicht abbildbar sind „Sprungfixpunkte“ die zwar im Score lediglich einen Punkt ausmachen können, für den Patienten aber</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Kontrolle eines Hilfsmittels oder den gänzlichen Verlust einer Funktion ausmachen können, wie z.B. die Kontrolle über den eigenen elektrischen Rollstuhl.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da es bei der Erkrankung zu einem konsekutiven Verlust der motorischen Fähigkeiten kommt, ist jede Verbesserung oder Stabilisierung über einen entsprechenden Zeitraum gemäß den o.g. Ausführungen als „klinisch signifikant“ einzuordnen. Die Ausführungen zu MCID sind daher nicht nachvollziehbar.</p>	
S.27 1.Absatz	<p>Der RULM wurde entwickelt, um die Bewegungsleistung der oberen Gliedmaßen bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn zu untersuchen. Der RULM-Test wurde bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt und validiert (11). Da die neun Fragen des ULM-Tests Bestandteil des RULM-Tests sind und dieser für nicht gehfähige Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickelt wurde, ist der RULM-Test eine Weiterentwicklung und damit ebenfalls als patientenrelevant anzusehen (11, 12). Sowohl der Basistest als auch seine revidierte Version sind auch an erwachsenen Patienten validiert worden. Die Altersspanne belief sich dabei auf 3-71 Jahre. Die HFMSE ist bei deutlicher Beteiligung der unteren Extremität im krankheitsverlauf nur noch eingeschränkt beurteilbar. Es konnte</p>	<p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:</u></p> <p><i>Revised Upper Limb Module - RULM</i></p> <p>Das Instrument stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patienten als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Die Ergebnisse werden daher trotz dieser Einschränkung in der Aussagekraft als patientenrelevant erachtet und ergänzend herangezogen. Die</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen HFMSE und ULM mit Zunahme der Symptome abnimmt. Im Einjahresverlauf ließ sich jüngst in einer Studie zu nicht-gefährigen SMA Patienten zeigen, dass Funktionsveränderungen mit keinem anderen Test besser als dem RULM erfasst werden konnte (13). Gerade bei Patienten die nicht (mehr) gehfähig sind muss der Schwerpunkt der motorischen Funktion auf die obere Extremität fokussiert werden, da Arme neben der regulären Funktion auch zur (Teil)kompensation der verlorenen Gehfähigkeit verwendet werden, wie z.B. beim Rollstuhltransfer und der Bedienung von Hilfsmitteln. Außerdem ist die Armfunktion bei in der Regel berufstätigen SMA-Patienten von herausragender Bedeutung. Daher sind bereits geringere Veränderungen als klinisch signifikant einzuschätzen und zur Beurteilung des Krankheitsprogresses und möglicher Therapieeffekte von höherem Wert als der HFMSE nach Verlust der motorischen Beinfunktion die Armfunktion weniger sensitiv erfassen würde.</p> <p>Aus der klinischen Perspektive sind bereits geringe Veränderungen im RULM für den Patienten hochrelevant. Gerade bei der Verwendung und Kontrolle von Hilfsmitteln wie dem elektrischen Rollstuhl ist der Verlust einzelner diffiziler Bewegung für den Patienten womöglich entscheidend in welche Ausmaß er diesen kontrollieren kann, für die Berufstätigkeit ist die Bedienung einer angepassten Computertastatur hochrelevant um keine Nachteile auf dem Arbeitsmarkt zu erleiden. Daher tritt die Wertigkeit des</p>	<p>Veränderungen von Baseline zu Monat 15 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87; 4,82]; $p < 0,0001$), jedoch lässt sich die klinische Relevanz nicht abschließend bewerten, da das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervall ([0,15; 1,0]; $p = 0,008$) des Hedges' g (0,57) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Scores je weiter nach vorne, je mehr der Patient auf kompensatorische Fähigkeiten der oberen Extremitäten angewiesen ist mit dem Ziel Patientenautonomie, Teilhabe am Berufsleben und Lebensqualität zu erhalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gerade bei Patienten mit Verlust der Gehfähigkeit nimmt die Aussagekraft des RULM zu, dieser sollte daher mit in die Bewertung einfließen. Es handelt sich ebenfalls um einen patientenrelevanten Outcome-Parameter.</p>	
S. 28 Text	<p>Der Sechs-Minuten-Gehtest stellt neben der motorischen Leistungsfähigkeit der unteren Extremität auch ein Maß für die muskuläre Fatigue dar, die von vielen Patienten mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität verbunden wird (14). Die Validität des Tests ist auch für die SMA mehrfach bestätigt worden. In einer rezenten Studie wurde der 6MWT im Einjahresverlauf bei 84 Jugendlichen und Erwachsenen SMA III Patienten untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Gehstrecke unabhängig vom Lebensalter oder dem Schweregrad der Ausgangsbedingungen (15). Veränderungen des 6MWT korrelieren gut mit Veränderungen des HFMSE (14). In wieweit dies eine Zunahme der muskulären Schwäche oder der muskulären Fatigue zuzuschreiben ist, wurde nicht dargestellt. Für diesen Test</p>	<p>Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können). Er wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle unterschiedlicher Indikationen (z. B. schwere Herzinsuffizienz, pulmonale arterielle Hypertonie) eingesetzt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nusinersen wurden keine Daten zum 6MWT vorgelegt.</p> <p>Die motorischen Fähigkeiten wurden in der der Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist bei der SMA eine gute Retestreliabilität belegt (16). Die Gehstrecke ist für Patienten ein relevanter Outcome-Parameter, da diese den Aktionsradius von Patienten im Alltag dominiert und den Grad der Notwendigkeit an Hilfsmitteln zur Gehunterstützung bestimmt. Erwachsene Patienten unter Therapie mit Nusinersen berichten unabhängig, über eine frühe Reduktion der muskulären Fatigue bereits in der Aufsättigungsphase der Therapie mit längerer Geh- oder Stehdauer sowie einer geringeren Nutzung von Hilfsmitteln, was für die Patienten einen signifikanten Gewinn der Lebensqualität darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sofern aus den Studien CHERISH/ENDEAR oder den supportiven Studien Ergebnisse des 6MWT auszulesen sind könnten diese weitere Wirksamkeitshinweise ergeben, bzw. das Verzerrungspotential weiter senken.</p>	<p>zugrunde liegenden Studien für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 mittels <i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE</i> erfasst. Es wird auch auf die Kommentierung S. 70 ff. verwiesen. Die Funktionalität der oberen Extremitäten wurde mithilfe des <i>Revised Upper Limb Module – RULM</i> erfasst.</p> <p>Für Patienten mit SMA Typ 1 erfolgte die Erfassung motorischer Fähigkeiten mittels <i>Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)</i> sowie mittels des <i>Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease - CHOP INTEND</i>.</p>
S. 30 Tabelle	<p>In der Darstellung der CHERISH-Studie wird „Ergebnis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ bejaht. Im Text findet sich dazu kein Hinweis („Druckfehler?“).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ggf. korrigieren, wenn es sich um einen Fehler handelt, sonst</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. T. Hagenacker/ Prof. Dr. C. Kleinschnitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Änderung der Darstellung.	

Literaturverzeichnis

References

1. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):754-9.
2. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743-66.
3. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992;2(5-6):423-8.
4. 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):1027-49.
5. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E, Group ESWS. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):593-602.
6. Tiziano FD, Lomastro R, Di Pietro L, Barbara Pasanisi M, Fiori S, Angelozzi C, et al. Clinical and molecular cross-sectional study of a cohort of adult type III spinal muscular atrophy patients: clues from a biomarker study. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(6):630-6.
7. Sakowski SA, Feldman EL. The Spectrum of Motor Neuron Diseases: From Childhood Spinal Muscular Atrophy to Adult Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):287-9.
8. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci.* 2017;20(4):497-9.
9. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2017;17(1):39.
10. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel R, Kang P, Oskoui M, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Arch Neurol.* 2011;68(6):779-86.
11. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869-74.
12. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(6):406-12.
13. Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, De Sanctis R, Fanelli L, Palermo C, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(3):212-5.
14. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2010;74(10):833-8.
15. Mazzone E, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(8):624-8.

16. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):836-42.

5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.

Datum	23. Oktober 2017
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nusinersen, veröffentlicht am 2. Oktober 2017
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (www.neuropaediatric.com), vertreten durch Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner, Universitätsklinikum Freiburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine autosomal-rezessive neuromuskuläre Erkrankung, die insbesondere durch einen Funktionsverlust der Motoneurone im Rückenmark zu einer reduzierten Muskelkraft führt. Ursache sind homozygote oder compound heterozygote Mutationen des <i>SMN1</i>-Gens. Die SMA umfasst ein großes kontinuierliches Spektrum von Schweregrad, das in der Regel nach dem Alter bei Symptombeginn und maximal erreichter motorischer Funktion eingeteilt wird. Der häufigste und schwerste Typ ist die SMA Typ I mit Symptombeginn vor dem sechsten Lebensmonat. Diese Kinder erlernen im natürlichen Krankheitsverlauf nie das freie Sitzen und versterben zu etwa 90% innerhalb der ersten beiden Lebensjahre an einer respiratorischen Insuffizienz. Die SMA Typ I ist heutzutage die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Kindesalter.</p> <p>Der wichtigste Faktor für den Schweregrad der Erkrankung ist die Anzahl der <i>SMN2</i>-Kopien, einem sehr ähnlichen Gen, das sich unter anderem durch einen für das Splicing kritischen Nukleotidaustausch von <i>SMN1</i> unterscheidet. Nusinersen ist ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid (ASO), das durch Bindung an pre-mRNA das Spleißen von <i>SMN2</i> beeinflusst und dadurch eine vermehrte Bildung des SMN-Proteins ermöglicht. Dadurch greift Nusinersen ursächlich in den Krankheitsmechanismus der SMA ein.</p> <p>Typischerweise zeigen Patienten mit SMA ein je nach Schweregrad unterschiedlich langes symptomfreies Intervall. Bei SMA Typ 1 sind dies Wochen bis wenige Monate, bei den mildereren Formen der SMA können dies auch mehrere Jahre sein. Nach Diagnosestellung zeigen die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten typischerweise eine Stagnation oder Verschlechterung der motorischen Entwicklung. Motorische Entwicklungsfortschritte sind dann in der Regel nicht mehr zu beobachten. Nusinersen hat in klinischen Studien zu einer Verbesserung der motorischen Funktion und verbessertem Überleben im Vergleich zu der Sham-Kontrollgruppe geführt. Mit Nusinersen steht somit erstmalig ein Medikament zur Verfügung, das den Krankheitsverlauf der SMA nachhaltig beeinflussen kann.</p> <p>Seit Oktober 2016 konnten in Deutschland Patienten mit SMA Typ I im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach § 21 Abs. 2 AMG mit Nusinersen behandelt werden. Nach Zulassung durch die EU am 30. Mai 2017 erfolgte im Juli 2017 die Markteinführung in Deutschland. Grundsätzlich ist seitdem die Behandlung aller Patienten mit SMA unabhängig vom Alter und Schweregrad möglich. Viele Zentren in Deutschland haben bereits praktische Erfahrung mit dem Einsatz von Nusinersen gesammelt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 27	<p><u>Revised Upper Limb Module (RULM)</u></p> <p>Bei dem RULM handelt es sich um eine Weiterentwicklung des ULM (Upper Limb Module). Er dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten. Bei nicht gehfähigen Patienten ist die Funktion der oberen Extremitäten für den Alltag von enormer Bedeutung. Der RULM bildet viele alltagsrelevante Funktionen ab. Mazzone ES et al. (2017) haben kürzlich Daten zur Reliabilität und Validität bei SMA veröffentlicht.[1]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse des RULM sollten dargestellt und einbezogen werden. Es handelt sich um ein validiertes Instrument zur Beurteilung der patientenrelevanten Armfunktion bei SMA.</p>	<p><u>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:</u></p> <p><i>Revised Upper Limb Module - RULM</i></p> <p>Das Instrument stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patienten als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Die Ergebnisse werden daher trotz dieser Einschränkung in der Aussagekraft als patientenrelevant erachtet und ergänzend herangezogen. Die Veränderungen von Baseline zu Monat 15 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87; 4,82]; $p < 0,0001$), jedoch lässt sich die klinische Relevanz nicht abschließend bewerten, da das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervall ([0,15; 1,0]; $p = 0,008$) des Hedges' g (0,57) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.</p>
S. 34	<p><u>Bewertung der Hammersmith Infant Neurological Examination</u></p> <p>Der HINE (Part 2) wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen standardisiert zu dokumentieren. Die abgefragten Meilensteine entsprechen wichtigen Stufen der neurologischen Entwicklung eines Säuglings bzw. Kleinkinds. Sie sind Bestandteil eines neurologischen Untersuchungsbefundes in diesem Alter.</p>	<p>Für Patienten mit SMA Typ 1 erfolgte die Erfassung motorischer Fähigkeiten mittels <i>Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)</i> sowie mittels des <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease - CHOP INTEND</i>.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Säuglinge mit SMA I zeigen im natürlichen Krankheitsverlauf wenn überhaupt nur minimale Fortschritte auf der HINE Skala (De Sanctis et al. 2016) [2]. Bishop et al. (2017) beschreiben für die HINE Skala eine sehr gute Test-Retest Reliabilität, Korrelation mit anderen Zielparametern und Responsiveness to change bei Patienten mit SMA Typ 1. [3] Aus unserer klinischen Erfahrung kann das Erreichen von motorischen Meilensteinen als patientenrelevant betrachtet werden. Allerdings ist von einer unterschiedlichen Wertigkeit der verschiedenen Items auszugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Aussage, dass bisher keine Ergebnisse zur Reliabilität des HINE in einer SMA-Population vorliegen sollte modifiziert werden.</p>	<p><i>Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)</i></p> <p>Mit 37 Items dient der HINE der Bewertung der motorischen Funktionsfähigkeit von Kindern im Alter zwischen 2-24 Monaten, die Subskala 2 fokussiert auf die motorische Entwicklung/Meilensteine. Die Validierung dieses Instrumentes ist noch nicht abgeschlossen, weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird. Es fehlen unterstützende Untersuchungen hinsichtlich einer Minimal Clinical Important Difference (MCID), was für eine aussagekräftige Bewertung der Responderanalysen notwendig wäre. Gleichwohl werden Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen als patientenrelevant erachtet, weshalb die Analysen des HINE-Scores zur Veränderung im Vergleich zu Baseline herangezogen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Erreichen von motorischen Meilensteinen für die Behandlung mit Nusinersen (Differenz Mittelwerte (MW): 3,60; 95%-KI: [2,29; 4,90]; p<0,0001). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g: 1,05 (95%-KI: [0,64; 1,44]; p<0,0001).</p>
S. 67	<p><u>Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Nusinersen</u></p> <p>Die Zulassung von Nusinersen beruht auf den beiden kontrollierten Studien ENDEAR und CHERISH zur Behandlung der infantilen SMA und der später beginnenden SMA. Die Studienpopulationen erfassen aber nur einen Teil der Gesamtpopulation von SMA Patienten in Deutschland.</p>	<p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Januar 2020 befristet.</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nusinersen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der ENDEAR Studie wurden nur Patienten im Alter unter 210 Tagen mit altersgerechtem Körpergewicht und ohne Notwendigkeit einer Atemunterstützung eingeschlossen. Das sind also Patienten im Frühstadium der Erkrankung. Aus diesen Daten lässt sich nicht direkt ableiten, welchen Nutzen Nusinersen im späterem Krankheitsstadium hat. Erste Daten deuten darauf hin, dass das Alter und der Schweregrad bei Behandlungsbeginn einen Einfluss auf den Effekt haben. So zeigen sich bei einem präsymptomatischen Beginn (NURTURE Studie) deutliche Vorteile. [4]</p> <p>Die CHERISH Studie umfasst SMA Patienten mit späterem Beginn im Alter von 2 bis 12 Jahren, wobei der größte Teil der Studienteilnehmer jünger als 6 Jahre war. Ältere oder schwerer betroffene Patienten mit einer Skoliose oder der Notwendigkeit einer Sonden-ernährung wurden ausgeschlossen. Eine ausgeprägte Skoliose oder eine operative Versteifung der Wirbelsäule macht die intrathekale Applikation von Nusinersen technisch schwieriger.</p> <p>Es besteht deshalb die Notwendigkeit weitere Daten zur Verabreichung von Nusinersen sowie zur Wirksamkeit insbesondere bei den bisher nicht in Studien untersuchten Populationen zu sammeln. Hierfür stehen je nach Alter und Funktion standardisierte Messinstrumente wie CHOP-INTEND, HFMSE, RULM und der 6-Minuten-Gehtest zur Verfügung. Im Rahmen des Härtefallprogramms wurde eine entsprechende Datensammlung in Deutschland bereits initiiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei einer Behandlung mit Spinraza®</p>	<p>des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.</p> <p>Nusinersen wurde in einem beschleunigten Verfahren durch die EMA bewertet und zugelassen. Vor dem Hintergrund der dargestellten Erwägungen zu den einzelnen Patientengruppen hält es der G-BA für gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zu befristen. Weitere Daten, insbesondere zu den später einsetzenden Formen der 5q-SMA sowie hinsichtlich der Langzeitanwendung von Nusinersen, werden zur Bewertung des Zusatznutzens als erforderlich angesehen. Seitens der EMA werden verschiedene Daten erwartet: Im April 2019 aus der laufenden Phase-II-Studie EMBRACE (SM202) hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik; Sicherheitsdaten aus prospektiven Registereinträgen zu bislang nicht untersuchten Patienten (z.B. Typ 0 und Typ 4 SMA, Erwachsene); "post-authorisation efficacy study (PAES)" Ergebnisse der offenen Phase-II Studie NURTURE (SM201) zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten sowie der „PAES“ SHINE (CS11, offene Extensionsstudie) im Jahr 2023. Um relevante (Langzeit-)Daten in der Behandlung mit Nusinersen zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit 5q-SMA zu erhalten, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Januar 2020 als hinreichend erachtet.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Nusinersen</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>muss mindestens zweimal jährlich eine Verlaufsdokumentation mit standardisierten physiotherapeutischen Tests erfolgen. Je nach Alter und Funktionszustand zählen hierzu CHOP-INTEND, HFMSE, RULM und der 6-Minuten-Gehtest. Ebenso sollte die respiratorische Funktion dokumentiert werden. Die Ergebnisse sollten für eine Analyse in einem deutschlandweiten Register zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Nusinersen aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.</p>
S. 75	<p><u>Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u></p> <p>Die Spinale Muskelatrophie ist eine seltene und komplexe chronische Erkrankung, die eine multidisziplinäre Betreuung erfordert. Die chronische Muskelschwäche führt unter anderem zu respiratorischer Insuffizienz, Skoliose und Kontrakturen sowie gastroenterologischen Problemen. Die Betreuung dieser Erkrankung erfolgt deshalb meist in Neuromuskulären Zentren (zertifiziert von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.). Auch mit dem Einsatz von Nusinersen bleibt eine multidisziplinäre Betreuung von SMA Patienten in einem entsprechenden Zentrum essentiell. Bei vielen SMA Patienten besteht eine respiratorische Insuffizienz. Die Lagerung und Sedierung für die Lumbalpunktion ist deshalb mit dem Risiko eines Sekretverhalts und einer respiratorischen Dekompensation verbunden. Das zeigen auch unsere bisherigen Anwendungserfahrungen im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland. Ausreichende klinische Erfahrung im Umgang mit diesen speziellen Patienten sowie die</p>	<p>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):</p> <p>http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf</p> <p>Die Behandlung mit Nusinersen sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Möglichkeit einer direkten intensivmedizinischen Betreuung sind deshalb erforderlich um die Patientensicherheit zu gewährleisten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Behandlung mit Spinraza® darf nur von einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Neuropädiatrie oder einem Facharzt für Neurologie oder Nervenarzt an einem entsprechend spezialisierten Zentrum erfolgen. Geeignete Zentren sind die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. zertifizierten Zentren oder B-Zentren für Neuromuskuläre Erkrankungen entsprechend der Vorgaben des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Vergleiche Anforderungskatalog an Typ B Zentren Version 2.0 vom 14.12.2015 (http://www.namse.de/infos-a-service/anerkenntungsverfahren.html).</p>	<p>Da Nusinersen zur intrathekalen Anwendung bestimmt ist, sollte die Behandlung nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.</p>
	<p><u>Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u></p> <p>Bei Patienten mit operativer Versteifung der Wirbelsäule oder ausgeprägter Skoliose ist die intrathekale Applikation über eine Lumbalpunktion teilweise nicht möglich. Es bestehen Überlegungen bei diesen Patienten Nusinersen über einen lumbalen oder ventrikulären Katheter zu applizieren. Die Applikation über einen Katheter liegt außerhalb der Zulassung. Nutzen und Risiken der Therapie mit Nusinersen in diesem speziellen Patientenkollektiv sollten deshalb zunächst in klinischen Studien evaluiert werden.</p>	

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Früher Therapiebeginn und Neugeborenenenscreening</u></p> <p>Pathophysiologische Überlegungen und bisherige Erfahrungen deuten darauf hin, dass ein früher Therapiebeginn bei der SMA besonders vielversprechend ist. Bei der SMA Typ 1 handelt es sich um die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Kindesalter. Die Krankheit ist durch ein symptomfreies Intervall in den ersten Lebenswochen charakterisiert. Im Rahmen der NURTURE Studie wurde bei 20 Säuglingen die Therapie mit Nusinersen in den ersten 6 Lebenswochen noch vor Symptombeginn initiiert. In einer Zwischenauswertung (Hwu, 2017) hatten bereits 9 Patienten Tag 365 erreicht. Keiner von diesen Patienten entwickelte eine respiratorische Insuffizienz und 6/9 Patienten erlangten bereits die freie Sitzfähigkeit. [4]</p> <p>Durch eine frühe Diagnose und Initiierung der Therapie mit Nusinersen ist ein erheblicher Nutzen für die Betroffenen und eine Reduktion von Sekundärkomplikationen zu erwarten. Jegliche Verzögerung durch langwierige Genehmigungsprozesse sollte hier vermieden werden. Aufgrund der neuen therapeutischen Möglichkeiten sollte ein Neugeborenenenscreening für SMA erwogen werden.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A, Coratti G, Civitello M, Forcina N, Gee R, Duong T, Pane M, Scoto M, Pera MC, Messina S, Tennekoon G, Day JW, Darras BT, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55:869-874. PubMed PMID:27701745.
- [2] Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, Pasternak A, Mayhew A, Messina S, Sframeli M, Main M, Lofra RM, Duong T, Ramsey D, Dunaway S, Salazar R, Fanelli L, Civitello M, de Sanctis R, Antonaci L, Lapenta L, Lucibello S, Pane M, Day J, Darras BT, De Vivo DC, Muntoni F, Finkel R, Mercuri E. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol*. 2017;17:39. PubMed PMID:28231823.
- [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*. 2017 May 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28556387.
- [4] Hwu W, De D, Bertini E, Foster R, Gheuens S, Farwell W, Reyna S. Outcomes after 1-year in presymptomatic infants with genetically diagnosed spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen: interim results from the NURTURE study. *Neuromuscular Disorders* 2017;27:S212. (Abstract)

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.10.2017
Stellungnahme zu	Nusinersen (Spinraza®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2017 der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nusinersen (Spinraza®) von Biogen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Nusinersen ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie. Die Nutzenbewertung wurde auf Basis von zwei randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudien für Säuglinge bzw. Kinder bis 12 Jahren durchgeführt.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA positive Effekte im Vergleich zu Best Supportive Care hinsichtlich der Mortalität, Morbidität (u.a. motorische Fähigkeiten, klinische Progression, Häufigkeit von Hospitalisierungen) sowie unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung bzw. Darstellung der Studienergebnisse für bestimmte Endpunkte</p> <p>Anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe von Endpunkten, wie z.B. Endpunkte zur Beatmung (Anteil Patienten ohne dauerhafte Beatmung, Anzahl Stunden mit Beatmung, Zeit bis zur Beatmung – unabhängig von der Beatmungsdauer, Anzahl Patienten ohne Beatmung – unabhängig von der Beatmungsdauer), die Veränderung des RULM oder des ACEND aus seiner Bewertung ausgeschlossen hat.</p> <p>Diese seien laut der G-BA-Geschäftsstelle teilweise alleine deshalb</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p> <p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht relevant, da sie bereits über die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes oder der Ergebnisdarstellung der Teilkomponente abgedeckt sind. Der Endpunkt ACEND zur Messung der Anstrengungen von Eltern bzw. betreuenden Personen durch schwerere neuromuskuläre Erkrankungen bei Kindern wird ausgeschlossen, weil er angeblich nicht als patientenrelevant eingestuft werden kann.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der vom G-BA-Geschäftsstelle praktizierte Ausschluss der verfügbaren Endpunkte vor dem Hintergrund der gewählten Begründung weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p> <p>Der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz widerspricht zudem der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines Bruchteils der Ergebnisse der die Zulassung begründenden Studien. Die Endpunkte sollten daher unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass die Tabelle 8 der Nutzenbewertung „In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studien ENDEAR und CHERISH“ den irreführenden Eindruck vermittelt, als seien alle Endpunkte vom G-BA berücksichtigt worden.</p>	<p>BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.</p> <p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹⁶ wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht abgestellt.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Nusinersen liegen Ergebnisse der finalen Datenschnitte aus den zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH vor. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da bei den jeweiligen Interimsanalysen vordefinierte Wirksamkeitsnachweise erzielt wurden. Patienten können seither an der offenen Langzeitstudie SHINE (CS11) teilnehmen. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die supportive Studie NURTURE eine Zwischenanalyse mit Datenschnitt 31. Oktober 2016 dargestellt.</p>

¹⁶ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist, wie bereits oben dargestellt, nicht der Fall.</p>	<p>In der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie NURTURE wurden 25 präsymptomatische Patienten im Alter von ≤ 6 Wochen eingeschlossen, deren Erkrankung durch einen Gentest bestätigt wurde. Mit einer altersadjustierten Dosis, die ab einem Alter von 24 Monaten der zugelassenen Dosierung von 12 mg Nusinersen entspricht, werden die Patienten über fünf Jahre behandelt. Die Studie startete im Mai 2015 und läuft bis 2022. Da es sich bei den vorgelegten Daten um einen sehr frühen Datenschnitt einer nicht vergleichenden Studie mit altersadjustierter Dosis von Nusinersen handelt, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen. Weitere Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patienten mit infantiler Typ 1 und später einsetzende Formen (Typ 2, Typ 3) der Erkrankung vorgesehen waren und z. T. zum aktuellen Zeitpunkt weiter laufen, wurden im Dossier nicht dargestellt, da es entweder noch keinen Datenschnitt gibt (EMBRACE-Studie) oder die Studien nicht aktiv-vergleichend konzipiert sind. Der Einschluss von erwachsenen Patienten mit spät einsetzender Form der SMA ist im klinischen Studienprogramm von Nusinersen nicht vorgesehen.</p>
<p>Überprüfung der Verlässlichkeit von Subgruppenanalysen</p> <p>In seiner Nutzenbewertung verwendet die G-BA-Geschäftsstelle für die Subgruppenanalysen einen Interaktionstest mit einem Signifikanzniveau von $p=0,05$. Zudem wird darauf hingewiesen, dass aufgrund kleiner Subgruppengrößen sowie aufgrund von Ungleichgewichten zwischen Subgruppen das Vorliegen einer Effektmodifikation mit Unsicherheit behaftet ist. Darüber merkt die Geschäftsstelle an, dass für keinen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Faktor konstant über alle Endpunkte eine Subgruppeninteraktion gezeigt wurde.</p> <p>Insgesamt begrüßt der vfa die von der Geschäftsstelle grundsätzlich unternommenen methodischen Anstrengungen, um die Verlässlichkeit von Subgruppenanalysen zu überprüfen. Zu bemängeln ist jedoch, dass eine solche Überprüfung nicht konsistent in allen Verfahren der Nutzenbewertung vom G-BA angewandt wird. Nach Auffassung des vfa ist eine Überprüfung der Verlässlichkeit von Subgruppenanalysen für alle Verfahren sinnvoll und geboten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Nusinersen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2017
von 11.12 Uhr bis 12.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Herr Dr. Bezar
Herr Dr. Farwell
Frau Gleißner
Frau Patel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Grossien
Frau Vogelmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Forst
Herr Dr. Weiland

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP):**

Herr Prof. Dr. Kirschner
Herr PD Dr. von Moers

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen:**

Herr PD Dr. Hagenacker

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Schraishuhn
Herr Dr. Werner

Angemeldete **Dolmetscherinnen:**

Frau Bentin
Frau Grabowski

Beginn der Anhörung: 11.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bitte nehmen Sie Platz. – Mir gegenüber, die Namensschilder stehen auf den Tischen, ich hoffe, Sie finden alle Ihren Platz; ich sehe, es wird noch einmal neu sortiert. – Ich begrüße Sie alle ganz herzlich zur weiteren Anhörung vom heutigen Tag. Es geht um den Wirkstoff Nusinersen von Biogen Idec GmbH. Ich mache zunächst ein paar geschäftsleitende Bemerkungen, da ich doch teilweise neue Gesichter unter uns sehe. Meine Bitte wäre: Wenn Sie sich gleich äußern, dass Sie dann Ihren Namen nennen, die Firma, das Unternehmen, bzw. die Institution, die Sie vertreten. Ein Hinweis: Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft auch eine Tonbandaufnahme mit. Insofern möchte ich herzlich darum bitten, dass Sie recht deutlich sprechen und das Mikrofon benutzen.

Dann habe ich in der Übersicht der Teilnehmer gesehen, dass wir zwei Dolmetscherinnen unter uns haben. Das nehme ich zum Anlass für einige Bemerkungen: Wenn übersetzt wird, bitte ich darum, dass Sie in relativ kurzen Abständen übersetzen. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass, wenn zu viel Text in der Fremdsprache gebracht wird, dass häufig im Grunde nicht gleich alles übersetzt wird und dass es auch für die Protokollanten relativ schwierig wird, die Formulierungen nachzuvollziehen. Meine Bitte wäre, wenn Übersetzungen notwendig sind, dass sie dann in kürzeren Abständen gemacht werden.

Ich stelle zunächst einmal fest, wer heute da ist. Ich fange an mit Biogen Idec GmbH Frau Patel, Herr Bezar, Herr Farwell – ich bitte um Nachsicht, wenn ich Ihre Namen nicht richtig ausgesprochen habe, dann müssten Sie das gleich noch korrigieren –, Frau Gleißner, jetzt kommen zwei Dolmetscherinnen Frau Bentin und Frau Grabowski, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. sehe ich Herrn Professor Kirschner und Herrn PD Dr. von Moers, dann für Novartis Herrn Grossien und Frau Vogelmann, zwei Vertreter von Roche Pharma Frau Forst, Herr Dr. Weiland; für das Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Hagenacker und für den vfa die Herren Dr. Werner und Schraishuhn.

Es geht um das Thema Wirkstoff Nusinersen, Handelsname Spinraza von Biogen Idec, das ist ein Orphan Drug; es gibt hier eine Nutzenbewertung des Fachbereichs FB-Med. Themen waren insbesondere bei der Betrachtung die verschiedenen Studien und die verwendeten Messinstrumente, die teilweise sehr kritisch gesehen wurden. Da gehe ich davon aus, dass wir hierauf im Einzelnen eingehen. Beide Studien, die vorgelegt wurden, wurden wegen guter Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. Hier stellt sich im Grunde die Frage: Was heißt das dann für diese Betrachtung? Aus meiner Sichtweise wäre mir daran gelegen, wenn man noch einmal auf verschiedene Punkte eingehen würde. Ich fange einmal in meiner Reihenfolge an, was die Ergebnisse der Effekte angeht, wie weit die belastbar sind oder ob die nicht eher begrenzt sind; wenn man sieht, dass in der Nusinersen-Gruppe 22 Prozent eine Kopfkontrolle erreichen, 8 Prozent nur im Sitzen und nur – in Anführungszeichen – 1 Prozent dann stehend mit Unterstützung. Zweitens: Wie ist eigentlich die Risikoreduktion für die permanente Beatmung? In der Zulassungsstudie war bei 10 Prozent dieser Wert; wie wird die Relevanz dieser Effekte eingeschätzt? Wie sind die aktuellen Überlebensdaten für die Patienten der Zulassungsstudie? Wie sind insbesondere, wenn ich die Studien ENDEAR und CHERISH nehme: Wie sind die Effekte für ältere Patienten? Das sind so Aspekte aus dieser ganzen Betrachtung. Da wäre meine Bitte, ohne Ihnen das Wort führen zu wollen, dass Sie im Verlauf der weiteren Diskussion darauf eingehen.

Üblich ist es hier in diesem Kreis, dass zunächst einmal ein Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens grundsätzlich noch einmal etwas sagt zu dem ganzen Thema, ohne allerdings jetzt die ganzen Stellungnahmen noch einmal wortwörtlich vorzulesen oder größere Teile, da würden wir uns wiederholen. – Frage nun: Wer von Ihnen möchte beginnen? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sagen. Gerne möchte ich zunächst meine Kollegen, die ich mitgebracht habe, kurz vorstellen. Frau Erika Gleißner zu meiner Rechten ist zuständig für die Erstellung des Nutzendossiers bei Biogen, zu meiner Linken Herr Dr. Bezar ist der medizinische Leiter von Nusinersen in unserer europäischen Organisation und zu seiner Linken sitzt Herr Dr. Farwell; er ist der medizinische Leiter und zuständig für Nusinersen, für das weltweite Studienprogramm von Nusinersen. In diesem Zusammenhang möchte ich sagen, dass Herr Dr. Farwell nur Englisch spricht, das heißt die Anhörung wird für ihn übersetzt durch die zwei Dolmetscherinnen und seine Wortbeiträge wird Herr Bezar kurz auf Deutsch zusammenfassen für das Protokoll.

Ich selber heiße Sarita-Noémi Patel und bin zuständig für Erstattung, Pricing und AMNOG bei Biogen in Deutschland. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich meine einleitenden Worte mit Herrn Dr. Farwell teilen.

In der heutigen Anhörung geht es um unser neues Arzneimittel Spinraza – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Patel, darf ich Sie einmal unterbrechen? Sie haben gesagt, dass Herr Bezar zusammenfasst. Sie müssen bedenken: Die Amtssprache in diesem Ausschuss ist Deutsch. Es gilt dann im Grunde die Zusammenfassung. Sie müssen nur wissen: Wollen Sie wortwörtlich übersetzen lassen oder zusammenfassend?

Frau Patel (Biogen): Herr Bezar wird zusammenfassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Patel (Biogen): In der heutigen Anhörung geht es um unser neues Arzneimittel Spinraza, einem Orphan Drug mit dem Wirkstoff Nusinersen. Es wurde am 30. Mai 2017 von der EMA zugelassen, und am 1. Juli haben wir es in Deutschland auf den Markt gebracht und gleichzeitig auch das Dossier eingereicht. Es ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie, kurz SMA genannt. Die SMA entsteht durch einen Mangel an einem bestimmten Protein, dem SMN-Protein, das überlebenswichtig ist für die Nervenzellen, die die Muskeln aktivieren. Ein Mangel von diesem Protein lässt die Muskeln komplett erschlaffen. Die Kinder vom infantilen Typ können keine motorischen Meilensteine erreichen und versterben meist innerhalb der ersten zwei Jahre. Die später einsetzenden Formen: Die Patienten verlieren mit der Zeit ihre motorischen Fähigkeiten bis zur vollständigen Immobilität.

Wie wirkt nun Nusinersen? Die SMA ist eine genetische Erkrankung. Vor genau 22 Jahren wurden diese Gene identifiziert und heute kommen wir mit der ersten kausalen Therapie auf den Markt. Die zwei Gene, die identifiziert worden sind, heißen SMN-1- und SMN-2-Gen; beide kodieren das SMN-Protein. Das SMN-1-Gen kodiert ein vollständiges und 100 Prozent funktionsfähiges Protein; das SMN-2-Gen kodiert ein nicht vollständiges; da tritt ein Fehler

auf in der Übersetzung von Gen in Protein, dadurch entsteht ein unvollständiges und nicht funktionierendes Protein. Bei Gesunden spielt das SMN-2-Gen keine Rolle, denn das SMN-1 kann alle Funktionen übernehmen. SMA-Patienten haben das SMN-1-Gen nicht, und da müssen die Angewiesenen auf das SMN-2 gehen.

Nusinersen korrigiert diesen Fehler in der Übersetzung von Gen in Protein. Damit kann ein vollständiges Protein hergestellt werden und auch wirken. Dass diese molekularbiologischen Abläufe und Theorien auch tatsächlich funktionieren, haben wir in unserem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm bewiesen. Für Nusinersen gibt es sogar zwei doppelblind randomisierte, scheinkontrollierte Phase-III-Studien mit 247 Patienten. – Wenn Sie einverstanden sind, übergebe ich das Wort an Herrn Farwell, der kurz das Studienprogramm vorstellt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gerne. Okay. – Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Farwell. Herr Bezar, Sie wollten zusammenfassen.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Ich bin der Mediziner bei der Firma Biogen für das Programm Spinraza und SMA für Europa zuständig. Ich werde die Ausführungen von Herrn Farwell kurz zusammenfassen. Im Wesentlichen ist Herr Farwell auf das innovative klinische Entwicklungsprogramm von Nusinersen eingegangen, welches bisher das umfangreichste Studienprogramm für SMA ist und Patienten aus den Studienzentren in Deutschland beinhaltet. Für dieses Dossier sind drei Studien relevant, die wir eingereicht haben. Eine Studie in infantiler SMA, das heißt 121 Patienten wurden in eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Symptome der Patienten sind in einem Alter von weniger als sechs Monate eingetreten. Die wesentlichen Ergebnisse aus dieser Studie sind, dass sich die Patienten signifikant verbessert haben und motorische Meilensteine erreicht haben. Jeder zweite Patient ist im Vergleich zu keinem Patienten, der eine Verbesserung in der motorischen-Meilenstein-Kontrollgruppe erreichte. Die Ergebnisse aus dieser Studie zeigen zudem auch eine kontinuierliche Verbesserung über die Zeit. Die zweite Studie ist eine für die spät einsetzende SMA; in dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurden 126 Patienten eingeschlossen. Doppelt so viele Patienten aus dieser Studie, die mit Nusinersen behandelt wurden, haben eine Verbesserung der motorischen Funktionen erreicht im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine weitere Studie, die herangezogen wurde, ist eine offene Studie mit 25 Patienten, die vor der Behandlung vor Einschluss in diese Studie präsymptomatisch waren. Die Diagnose der SMA wurde anhand eines genetischen Tests festgestellt. In dieser Studie haben von den präsymptomatischen Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, zehn von zwölf das Freisitzen erreicht, was vergleichbar ist mit einer normalen Entwicklung der Kinder.

Wenn wir jetzt das Sicherheitsprofil von Spinraza anschauen, haben wir eingetretene unerwünschte Ereignisse, die sich auf die Lumbalpunktion und die Art der Anwendung von Nusinersen beziehen. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, die auf die Behandlung von Nusinersen zurückzuführen sind. Die Ergebnisse aus dem klinischen Programm mit Nusinersen sind überaus positiv und bedeuten einen erheblichen Fortschritt für SMA-

Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass sich Patienten verbessert haben, auch die Funktionen aufrechterhalten haben und keine Verschlechterung eingetreten ist.

In diesem Sinne sind wir jetzt für Ihre Fragen offen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Bezar. – Frau Patel, ist damit die Einführung zu Ende? Ich frage nur, weil wir dann einsteigen würden in eine Fragerunde. – Frage? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Meine Frage geht zur Dosierung. In beiden Studien hatten Sie ja nicht die zugelassene Dosierung genommen. Und zwar: Wie leiten Sie die Dosis eigentlich ab, die jetzt für Deutschland oder Europa vorgeschrieben ist? Meine zweite Frage geht dahin: Sie haben ja eindrücklich geschildert, dass diese Kinder eine sehr stark verkürzte Lebenserwartung haben. Wie entwickelt sich die Dosis mit dem Alter, also wenn die Kinder größer werden, ein höheres Gewicht haben?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell, ich unterbreche Sie ungern, aber ich muss ein bisschen auf die Protokollanten jetzt achten. Herr Bezar, wenn Sie freundlicherweise erst mal diesen ersten Part zusammenfassen könnten, wenn es möglich wäre, dann können wir es gleich fortsetzen.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Ich fasse jetzt kurz zusammen, den ersten Part: Das Dosierungsschema, das in Europa zugelassen ist, basiert auf dem Dosierungsschema in den klinischen Studien mit infantiler SMA, in der Studie um die Präsymptomatischen, NURTURE-Studie. Dieses Dosierungsschema hat gezeigt, dass eine klinisch signifikante Verbesserung bei den Patienten, die mit Nusinersen behandelt worden sind, im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt wurde und belegt ist. Hinsichtlich der später einsetzenden SMA – das ist jetzt die CHERISH-Studie – wurde ein Dosierungsschema verwendet mit Erhaltungsdosis alle sechs Monate. Aus den klinischen Studien haben wir gesehen, dass eine Erhaltungsdosis alle vier Monate eine höhere Konzentration im Liquor erreicht und dass ein höherer Effekt bei den Patienten in der Studie gezeigt wurde.

Zudem muss man auch sagen: Das Sicherheitsprofil von Nusinersen ist auch bei einer schneller ansteigenden Dosierung und einer Erhaltungsdosis alle vier Monate überaus positiv.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Aufgrund der Tatsache, dass SMA eine fortschreitende, schwere Erkrankung ist, wurde in Abstimmung mit der EMA eine einheitliche fixe Dosierung vereinbart, das heißt, die aus den zwei klinischen Studien stammenden unterschiedlichen Dosierungen wurden in einer fixen Dosierung zusammengefasst. Auf eine

altersentsprechende Dosierung der Patienten zu gehen, aus den pharmakokinetischen Daten aus unseren klinischen Studien, gab es keinen bedeutenden Vorteil, einer an das Alter angepassten Dosierung gegenüber einer fixen Dosierung. Auch vor dem Hintergrund, dass es sich hier um eine schwere Erkrankung handelt, hat die Zulassungsbehörde dann eine einheitliche fixe Dosierung für alle SMA-Patienten freigegeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es gab eine zweite Frage zum Thema Überleben. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Nein, ich wollte nur noch einmal nachfragen, wenn man es zweisprachig hört, ist es ja oft so, dass man vielleicht etwas überhört. Ich hatte Ihren Kollegen so verstanden, dass er gesagt hat, dass kleinere Abweichungen in den Dosierungen in den Studien durchaus da waren; aber im Rahmen blieben. Ist das so korrekt, habe ich das so korrekt aus dem Englischen verstanden? Es ist ja immer schwierig, verkürzt zu antworten.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Das ist korrekt, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen und Herr Rodewyk und dann Frau Wenzel-Seifert. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Aus unserer Sicht sehr beeindruckende Ergebnisse, insbesondere für die infantile SMA. Wir hätten noch einmal eine Frage zu den Instrumenten, dem HINE und CHOP INTEND. Da ist ja so ein bisschen in der FB-Med Kritik daran zur Validierung und wie man den einsetzen sollte; vielleicht können dazu auch die Experten noch etwas sagen. Ein zweiter Punkt, der uns immer sehr interessiert bei diesen doch beeindruckenden Ergebnissen, ist, warum wir wenig Aussagen zur Lebensqualität haben. Sie haben ja in der infantilen SMA-Studie die Eltern-Version eingesetzt. Leider sind da die Rücklaufquoten sehr gering, obwohl Sie die auch noch imputieren wollten. Liegt das daran, dass Sie die Endpunkte zu unterschiedlichen Zeiten erhoben haben? Sie haben ja den HINE und den CHOP INTEND zu Tag 64, 183, 302 und den PedsQL zu anderen Zeiten erhoben. Ist das vielleicht eine Begründung, weil das aus unserer Perspektive ja durchaus beeindruckende Ergebnis hätte werden können für die Lebensqualität?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Frau Gleißner (Biogen): Wenn ich die Fragen einmal aufteilen darf, würde ich zuerst anfangen mit der Frage nach der Validierung der Endpunkte, der Meilensteine, die wir hier verwendet haben. Zum einen haben wir in der ENDEAR-Studie, also für die infantile SMA, das Instrument des HINE verwendet, das ist ein Instrument, was speziell für Kinder entwickelt wurde, um eben die Entwicklung der motorischen Meilensteine zu messen. Eine Validierung sehen wir in der natürlichen Verlaufsstudie von De Santis. Dort wurden Patienten mit SMA in diesem Instrument gemessen, und es wurde gezeigt, dass sie mit der natürlichen Verlaufsstudie keine Meilensteine erreichen oder nur teilweise.

Das zweite Instrument, das wir verwendet haben, ist der sogenannte CHOP INTEND. Das ist auch so eine Skala für die Messung der Funktionalität. Dies wurde speziell für die SMA entwickelt; das ist tatsächlich separat nur für SMA entwickelt worden. Das ist ebenfalls über eine natürliche Verlaufsstudie validiert worden und in einer Publikation von Finke 2014, der auch an der Erstellung des Instruments beteiligt war, wurde in der natürlichen

Verlaufsgruppe festgestellt, dass die Scores grundsätzlich im SMA-Patienten abnehmen. Es ist keine Verbesserung bisher gezeigt worden bei SMA-Patienten, die mit diesen Instrumenten gemessen wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gleißner, wenn Sie gestatten, würde ich die Frage gleich weitergeben an die Kliniker, ob sie das so bestätigen.

Frau Gleißner (Biogen): Gerne.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich fange mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie an. Wer von Ihnen antwortet, weiß ich jetzt nicht. – Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Zu kommentieren ist noch einmal zu dem HINE. Das ist wirklich ein Score, der als neurologischer Score für die Entwicklung von Säuglingen entwickelt wurde, ursprünglich für Frühgeborene. Letztendlich sind es ein Stück weit motorische Meilensteine, die aber da noch einmal gradiert werden, also die groben Meilensteine „Sitzlernen“, „Lauflernen“ sind natürlich sehr grob und die HINE ist quasi noch einmal eine Abstufung von diesen WHO-Meilensteinen. Diese Dinge haben auch direkte Konsequenzen letztendlich für die neurologische Entwicklung, also es sind wirklich Elemente, die wir in der klinischen Untersuchung im Alltag einsetzen, wenn wir die Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern beurteilen. Von daher halten wir das für relevant, und in einer Arbeit – das hatten wir auch mit der Stellungnahme eingereicht – von Bishop von 2017 wurde auch noch einmal die Reliabilität dieses Measures und auch die Validität dieses Outcome-Measures bei der Beurteilung von SMA-Kindern gut dargestellt und belegt, sodass wir schon denken, dass die HINE-Skala wirklich eine sehr gute Skala ist, weil sie im Prinzip die WHO-Meilensteine etwas genauer aufschlüsselt. Der CHOP INTEND ist eine spezifischere und genauere Skala, die eben von trainierten und ausgebildeten Physiotherapeuten durchgeführt werden muss. Die HINE-Skala wurde in der Studie von den Ärzten durchgeführt, von den Kinderneurologen. Der CHOP INTEND ist etwas spezifischer mit mehr Items und wird eben von Physiotherapeuten durchgeführt, ist wahrscheinlich sensitiver, um auch feinere Veränderungen zu erkennen und von daher eine wichtige Ergänzung zu der HINE-Skala.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Kirschner. – Ich frage jetzt noch einmal der Vollständigkeit halber: Wollen Sie es bestätigen?

Frau Gleißner (Biogen): Könnten wir – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Frage ging an Herrn Dr. Hagenacker.

Frau Gleißner (Biogen): Ach so, Entschuldigung.

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Wir behandeln halt die erwachsenen Patienten, deshalb, zum Thema HINE und CHOP INTEND kann ich im Moment nichts sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. Danke. – Jetzt, Frau Gleißner, sind Sie dran, Thema Lebensqualität.

Frau Gleißner (Biogen): Danke, Herr Vöcking. – Die zweite Frage, die Sie gestellt hatten, Frau Teupen, war ja zum Thema Lebensqualität und zur geringen Rücklaufquote. In der CHERISH-Studie haben wir die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe des PedsQL zu erheben versucht. Das ist ein Instrument, das spezifisch für Kinder entwickelt wurde, um eben die Lebensqualität für Kinder zu erheben und auch die Qualität für die SMA. Wir haben die Ergebnisse im Dossier als Übersicht dargestellt. Die Rücklaufquote ist leider sehr gering. In der Regel sind es 20 Prozent an Fragebögen, die zurückgekommen sind. Das Instrument selber ist in zwei Teile geteilt, einen generischen Teil und einen neuromuskulären Teil. Zudem muss man sagen, dass es außerdem von den Kindern natürlich beantwortet werden sollte, die im Alter von zwei bis vier Jahren auch waren. Da ist zu vermuten, dass es relativ schlechte Rücklaufquoten gab.

Über den Grund für die Rücklaufquote sonst können wir eigentlich nur spekulieren. Wir haben festgestellt, dass dadurch die Ergebnisse leider nicht gut auswertbar sind und haben deshalb daraus keine Schlüsse ziehen können.

Des Weiteren haben wir den ACEND-Score in dieser Studie verwendet, also in der CHERISH-Studie. Der ACEND-Score ist eigentlich nicht ein direkter Patientenfragebogen, sondern da beantworten ihn die Eltern, er misst die Lebensqualität der Pflegenden und Angehörigen, und aus diesem Grund halten wir ihn in dieser Indikation für hochrelevant, weil er eben einen Überblick gibt über die Ergebnisse, wie die Eltern das Ganze empfinden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner, können Sie aus Ihrer Erfahrung etwas dazu sagen? Thema Erhebung und dazu Lebensqualität?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Wir können sagen, dass grundsätzlich das bei den neuromuskulären Erkrankungen bei Kindern ein schwieriges Thema ist, Outcome-Measures zu finden für die Lebensqualität, die korrelieren mit sonst motorischen Verbesserungen im Prinzip. Das ist bisher fast nie gelungen bei Therapien, auch bei Therapien anderer mit Kortison, bei Muskeldystrophie Duchenne, wo man eindeutige Effekte sieht, dass sich das auch in den Quality of Life Measures quasi abbildet, sodass das ein bekanntes Problem ist, denke ich.

Die Patienten sind halt kognitiv völlig normal, das heißt die einzige Einschränkung ist in der motorischen Funktion und oft sehen wir da deutliche Verbesserungen, die alltagsrelevant sind, aber die Lebensqualitätsskalen sind oft globale Skalen, die viele verschiedene Ebenen einbeziehen. Wenn wir dann nur eine Verbesserung in der Motorik sehen, glaube ich, dass das der Grund ist, dass sich das oft in den globalen Lebensqualitätsskalen nicht zeigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Jetzt muss ich noch einmal nachfragen, weil ich gerade in der SMA Infantilstudie – – Da ist es ja so, dass für die Kinder von zwei bis vier dann beim PedsQL nur der Elternfragebogen vorhanden ist. Die Frage, warum man nicht die älteren Altersgruppen nicht auch mit dem eigenen befragen konnte – – Sie haben jetzt gerade gesagt, da kann man nicht befragen in dem Alter, aber da gibt es ausschließlich einen Elternfragebogen. Wir finden schon, dass man die Lebensqualität messen kann, glaube ich, auch weil das ja umfassend ist. Aber wenn wir keine Ergebnisse haben, können wir natürlich schlecht was dazu sagen. Ich frage mich auch noch einmal, ob das an den unterschiedlichen Zeitpunkten

ist, weil es mir aufgefallen ist, dass Sie zu unterschiedlichen Zeiten das machen mit der Lebensqualität. Liegt das daran vielleicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gleißner, wollen Sie darauf antworten, oder wer könnte, möchte antworten? – Herr Farwell.

Herr Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Die Ausführungen von Herrn Farwell sind zusammenzufassen, dass die Quality of Life wurde im Rahmen von ENDEAR Studie bei infantiler SMA-Population durch die Angehörigen erhoben. Auch die Herausforderung der Erhebung von Lebensqualitätsdaten, die auch Professor Kirschner schon angeführt hat, ist ja sehr schwierig. Aber auf der anderen Seite können wir sagen, dass im Rahmen von laufenden Studien und insbesondere in den Registern, die in Europa und weltweit durchgeführt werden, auch diese wesentlichen Aspekte und wichtige Aspekte aus Patientensicht auch erhoben werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Bezar. – Die nächste Frage stellt Herr Rodewyk.

Herr Rodewyk: Ich habe zwei Fragen. Das eine ist: Sie haben vorhin angedeutet, dass es eine Studie oder eine Untersuchung zu präsymptomatischen Patienten gegeben hat. Für mich ist die Frage: Wie präzisieren Sie präsymptomatische Patienten? Sind das Geschwisterkinder oder wo haben Sie die her? Der zweite Punkt ist: Ich sehe, dass Sie gegenüber der BSC bei Ihren Untersuchungen jetzt dargestellt haben, dass Sie deutlich weniger Nebenwirkungen haben. Bei einer intrathekalen Applikationssituation würde ich erwarten, dass bei UEs und SUEs da durchaus in Ihrer Gruppe mehr Probleme aufgetreten wären. Was war in der BSC, dass Sie so viel besser sind, was die Nebenwirkungen angeht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die beiden Fragen beantworten? – Herr Farwell.

Herr Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar. – Wir sollten eins nach dem anderen behandeln, Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Im Rahmen der präsymptomatischen NURTURE-Studie wurden die meisten Patienten – wir haben 25 Patienten in dieser Studie eingeschlossen – die meisten Patienten wurden identifiziert durch die Familienhistorie, das heißt die meisten haben Geschwister in der Familie der SMA. Allerdings gab es auch Patienten, die im Rahmen von einem Jugendscreening-Programm in Taiwan und USA identifiziert wurden und in USA gibt es auch die Möglichkeit für eine pränatale Diagnose und auch dadurch wurde eine Familie identifiziert, die keine Kinder in der Familie hatte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zweite Frage. – Entschuldigung, Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich denke, es ist auch noch einmal wichtig, in dem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass, was vielleicht allen nicht so bewusst ist, die SMA-Patienten haben immer eine asymptomatische Phase nach der Geburt, die Wochen bis Monate oder bei den milden Formen auch Jahre dauern kann. In der NURTURE Studie wurden eben 20 Patienten behandelt. Wir haben in Freiburg auch einen Patienten eingeschlossen, und der kann tatsächlich mit 19 Monaten frei laufen. Und ich glaube, für die Diskussion ist auch noch einmal wichtig, dass der frühe Therapiebeginn bei Nusinersen einen entscheidenden Einfluss hat auf den Therapieeffekt, und deswegen ist das auch ein klares Plädoyer auch für ein Neugeborenen-Screening in der Zukunft für die SMA, aber auch vor allen Dingen für den frühen Therapiebeginn, und jegliche Verzögerung beim Therapiebeginn hat Konsequenzen für die Wirksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Ergänzung. – Jetzt kommen wir zur Frage 2 „Nebenwirkungen“. Wollen Sie die Antwort übernehmen?

Herr Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Es ist auch wichtig, zu betonen, dass es in der Kontrollgruppe und scheinbar kontrollierter Gruppe von Patienten zu keinem Vorkommen von Needle in intrathekalen Raum kam. Daher sind auch diese Nebenwirkungen bei diesen Patienten nicht aufgetreten. Auf der anderen Seite: Die meisten Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind auf die Krankheit zurückzuführen und nicht auf die Behandlung von Nusinersen. Bei später einsetzender spinaler Muskelatrophie in der CHERISH-Studie, wo die Patienten auch älter waren, sind auch diese Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion zusammenhängen, berichtet worden. Das sind die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion, mit der Art der Anwendung von Medikamenten und nicht mit dem Medikament per se zu tun haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Bezar. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine pharmakologische Frage zum Wirkungsmechanismus, betrifft aber auch die Dosierung. Ich habe es so verstanden, dass es sich um ein Antisense-Nukleotid handelt, was an das defekte Gen bindet, sodass dann die korrekte Ablesung der Messenger-RNA erfolgen kann und dann die Proteinbildung erfolgt. Offensichtlich schließe ich jetzt daraus, dass sie da eine Erhaltungsdosis haben. Ist das kein dauerhafter Effekt? Wird dieses Antisense da wieder abgebaut und muss deswegen von Zeit zu Zeit ersetzt werden? Oder wie erklären Sie die Erhaltungsdosis? Welche Belege gibt es außerdem dafür? Sie haben es wahrscheinlich nicht an den Kindern getestet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell.

Herr Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Kurz zusammengefasst das Wirkprinzip: Nusinersen bindet an eine Messenger-RNA. Aufgrund der Tatsache, dass diese Messenger-RNA auch ein gewisses

Turnover hat und auf der anderen Seite Antisensenukleotid Nusinersen wird auch abgebaut, sodass eine konstante Zuführung von Wirkstoff notwendig ist, um eben diesen therapeutischen Effekt zu erhalten. Es wurde auch sehr gut in den klinischen Studien bewiesen, dass eine gewisse therapeutische Konzentration im Gewebe notwendig ist, um diese pharmakologischen Effekte auch zu erzielen. Es gibt auch aus den klinischen Studien Informationen, dass diese $t_{1/2}$ -Eliminationshalbwertszeit von Nusinersen in etwa bei vier Monaten liegt, sodass eine Erhaltungsdosis alle vier Monate garantiert, dass eine optimale therapeutisch wirksame Konzentration im Zentralnervensystem verfügbar ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Rodewyk, ist die Frage ausreichend beantwortet, auch Dosierung? – Okay? Gut. – Dann Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Professor Hagenacker, die Zulassung von Spinraza ist ja sehr weit. Klinische Daten haben wir zu kleinen Kindern und – ich habe es eben schon vernommen – Erwachsene sind ein Problem, weil wir wenig Daten haben. Sie haben ja eben schon angedeutet, dass Sie sich mit Erwachsenen beschäftigen. Sie haben auch in Ihrer Stellungnahme klar gesagt, dass Sie mehr dazu tendieren, dass Patienten unter intensiver Beatmung, das sehen wir dann im Erwachsenenalter auch, solche Patienten, die lange eine Latenz hatten und dann aber progredient sind. Wie sicher sind Sie sich denn mit der Aussage, dass das Pneumonierisiko nicht gesenkt wird, so wie Sie das in der Stellungnahme beschrieben haben? Eine zweite Frage: Welche Erwachsenen sollten wir denn eigentlich wann behandeln? Und die dritte Frage: Behandeln wir bei Erwachsene ambulant, die Applikation, oder nicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hagenacker.

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Also, wie gesagt, wir behandeln im Augenblick ausschließlich die erwachsenen Patienten. Ich fange vielleicht einmal mit der dritten Frage an. Wir müssen schon grundsätzlich unterscheiden in der klinischen Versorgung zwischen den Patienten mit der SMA Typ III und der SMA Typ II. Die SMA III Patienten haben typischerweise keine ausgeprägte Skoliose, sprich die Wirbelsäule ist in der Art grade, dass wir eine Lumbalpunktion auch unter ambulanten Bedingungen komplikationslos durchführen können. Sofern natürlich die Klinik die Ressourcen dafür bietet, zeitlich ist das nicht unaufwendig. Es ist aber durchaus möglich und wir machen das auch bei einigen Patienten sehr unkompliziert. Das heißt, da kann man es durchaus ambulant machen, sofern es sozusagen von der klinischen Untersuchung her vertretbar ist.

Bei den Patienten, die eine SMA II haben, das heißt häufig eben auch von der Lungenfunktion eingeschränkt sind oder häufig auch unter einer sehr ausgeprägten Verdrehung der Wirbelsäule leiden, ist es deutlich anders. Da ist sie typischerweise ambulant nicht durchführbar, weil sie in aller Regel noch quasi die Hilfe des Radiologen benötigen, das heißt, man muss, um das Medikament sicher zu applizieren und einen sicheren Zugangsweg zu haben, werden sie Röntgenverfahren, CT-gesteuert oder unter Durchleuchtung, sprich mit Röntgenstrahlen brauchen, um dort an die richtige Stelle zu gelangen. Zusätzlich kommt halt hinzu, dass die Patienten eben bedingt durch die Einschränkung der Atemfunktion, wenn es zu Komplikationen kommt, dann eine verlängerte Überwachungsphase nach so einer Injektion brauchen, das heißt, das ist eigentlich eine Dichotomisierung dahingehend, zu sagen: Diese Patienten müssen dann stationär, mit

einem kurzen Aufenthalt, aber eben stationär versorgt werden, um halt diesen Ablauf und auch die Nachbeobachtung garantieren zu können.

Zu der Behandlung im Erwachsenenalter mit der Einschränkung der Lungenfunktion ist es ja so, dass die Zielsetzung der Therapie im Erwachsenenalter eine deutlich andere ist, das heißt im Gegensatz zu den SMA-I-Patienten, wo es ja darum geht, weitere motorische Meilensteine – das hat Herr Professor Kirschner auch ausgeführt – zu erreichen, ist es ja so, dass die Entwicklung naturgemäß natürlich beim Jugendlichen oder Erwachsenen abgeschlossen ist, das heißt es geht hier im Wesentlichen um den Erhalt der noch verbliebenen Restfunktion. Da ist es schon so, dass natürlich, wenn diese Funktion zum Beispiel vollständig aufgehoben ist, das heißt zum Beispiel die Atemmuskulatur derart eingeschränkt ist, dass Sie im Grunde genommen durch den Erhalt der Nichtfunktion da keinen Einfluss darauf nehmen können, dass das Patienten sind, von denen wir denken, dass die von der Therapie mit Nusinersen eben nicht profitieren, weil das Pneumonierisiko dann nicht mehr direkt von der motorischen Funktion abhängt, sondern bereits sozusagen von dem Aspirationsrisiko durch Erschlaffen der Atemmuskulatur und auch der Schlundmuskulatur, die sich wahrscheinlich unter der Therapie nicht verbessern wird. Das heißt sozusagen: Man muss es natürlich kritisch gründlich abwägen, aber ich glaube nicht, dass Sie durch eine Therapie, wenn bereits die Atemfunktion derart eingeschränkt ist, dass die Patienten über weite Teile des Tages eine Atemunterstützung brauchen oder eine Langzeitbeatmung, dass es dann sozusagen noch einen relevanten Funktionserhalt gibt.

Und die erste Frage – vielleicht können Sie sie noch einmal wiederholen?

Frau Dr. Grell: Gerne. – Die schwierige Frage, was mache ich mit einem Patienten mit geringer oder weniger Symptomatik, dessen Lebenserwartung vielleicht gar nicht eingeschränkt ist, so genau weiß ich das ja oft gar nicht, wann behandle ich ihn überhaupt? Wann setze ich mit der Therapie ein?

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Wie sie schon richtig sagten, Daten gibt es dazu nicht. Ich denke, man muss es auch da kritisch abwägen, wie gesagt, wir hatten ja gerade schon gehört, das sind Patienten, bei denen die Einschränkung der Lebensqualität im Wesentlichen eine rein motorische ist. Das heißt, das sind Patienten, die sind in aller Regel, auch die SMA-II-Patienten, selbst wenn sie nur noch den rechten Arm bewegen können, fast alle berufstätig, auch teilweise in hohen akademischen Berufen - dies sind häufig doch auch überdurchschnittlich begabte Patienten - dass in dem Augenblick, in dem ein Progress zu verzeichnen ist, dass dann auch wieder aus meiner Sicht das Argument greift, frühestmöglich zu behandeln, um halt eben eine Modifikation dieses Verlaufs hinzubekommen. Das heißt, bei einem Patienten, der eine Einschränkung seiner Gehfähigkeit hat und auch berichten kann oder bei dem wir auch nachvollziehbar messen können, dass die Extremitätenfunktion zunehmend eingeschränkt ist, dann die Therapie durchaus sinnvoll ist. Patienten, die über einen langen Zeitraum – und das ist ja auch etwas, was wir nicht so selten sehen – einen stabilen klinischen Verlauf haben. Da muss man natürlich kritisch fragen: Okay, an welcher Stelle setzen wir an? Das heißt, es ist schon so, dass wir in der Therapie der Erwachsenen sagen, wir wollen schon einen Progress dokumentieren oder nachvollziehen können, um auch zu wissen, okay, das ist das, auf das wir halt Einfluss nehmen können. Für Patienten, die einen stabilen Verlauf haben, ist wahrscheinlich der richtige Zeitpunkt nicht gekommen. Aber die Frage ist sozusagen rein aus der Erfahrung beantwortet. Daten gibt es dazu natürlich nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Heckemann, direkt dazu? – Bitte.

Herr Dr. Heckemann: Das passt gerade gut, weil die Frage ein bisschen ähnlich ist. Es wurde ja vorhin auch dafür plädiert, dass man unter Umständen eine Screening-Untersuchung macht, also das genetische Risiko schon erkennt. Nun ist es ja so, wenn ich jetzt sehe, der Befund ist positiv, aber auf der anderen Seite weiß, dass es ja auch Spätmanifestationen geben kann, dann ist aber trotzdem der Befund positiv. Wann fange ich dann an mit Behandeln, warte ich dann trotz alledem irgendwo die ersten Symptome ab, ich meine, unter Umständen behandle ich ja sonst schon ein Kleinkind, obwohl das vielleicht erst eine Spätmanifestation ist. Oder kann man das vorhersagen, oder wonach wird dann diese Entscheidung getroffen werden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Das ist sicher eine sehr wichtige Fragestellung, wenn man über Neugeborenen-Screening redet. Ich meine, die primäre Zielgruppe des Neugeborenen-Screenings sind die infantilen SMA-Patienten, die etwa 60 Prozent aller SMA-Patienten ausmachen. Das ist die häufigste genetische Todesursache im Kindesalter in Deutschland oder weltweit, sodass das die Hauptpopulation ist. Aber Sie haben absolut Recht, man muss sich darüber Gedanken machen, was ist mit den mildereren Typen. Gewisse prognostische Aussagen können wir treffen über die Anzahl der SMN-2-Kopienzahl. Die SMN-2-Kopienzahl korreliert mit dem Schweregrad. Aber es wird sicher Grenzfälle geben, das stimmt, mit SMN-2-Kopien, wo man eventuell die Patienten sehr eng monitorieren muss und dann in Therapie erst anfängt, wenn sie symptomatisch sind. Aber die klassischen SMA-Typ1-Patienten, das sind 60 Prozent, haben zwei SMN-2-Kopien und entwickeln quasi, bis auf ganz, ganz, ganz seltene Ausnahmen, alle Symptome innerhalb der ersten sechs Lebensmonate und die würde man auch präsymptomatisch behandeln, denke ich. Aber es gibt natürlich die Grenzfälle, die man, wie bei jedem Neugeborenen-Screening, gut aufarbeiten muss und sich überlegen muss, was man damit tut.

Schönen Dank, Herr Professor Kirschner. – Herr Heckemann, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Heckemann: Keine Ergänzung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): – Okay. Gut. – Herr Bezar, wollen Sie aus Ihrer Sicht ergänzen?

Herr Dr. Bezar (Biogen): Ich würde sehr gerne auf die Frage der Datenverfügbarkeit für ältere Patienten vielleicht noch eine zusätzliche Information zu Frau Grells Frage geben. In unserem Dossier haben wir diese Studie nicht eingereicht, allerdings gibt es eine offene Studie mit Patienten, die über zwölf Jahre in der Studie eingeschlossen waren, wo der älteste Patient auf 15 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Und aus dieser offenen Studie, die Ergebnisse zeigen, dass Patienten in diesem Alter auch eine Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen haben und auch Patienten sich verbessert hatten; im Six-Minutes-Walk-Test haben Sie ihre Gehfähigkeit signifikant verbessert über den Behandlungszeitraum von drei Jahren. Es gab in dieser Studie Patienten, die ihre Gehfähigkeit verloren haben und nach der Behandlung mit Nusinersen eine Wiedererlangung der Gehfähigkeit erreicht haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Ergänzung. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ist das dann aus Sicht von Biogen so, dass man warten muss, bis zu welchem Schwellenwert, bis ich behandle? Im größeren Alter, im Erwachsenenalter? Darf ich Sie so interpretieren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Aus den klinischen Studienergebnisse können wir sagen, dass der frühere Therapiebeginn einen entscheidenden Effekt hat auf die Progression der Erkrankung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Habe ich das richtig verstanden: Je früher, desto besser. Die Frage ist, welchen konkreten Anlass habe ich, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Aber Entschuldigung, wo sind die Daten dafür? Wo sind die Daten für mindestens Jugendalter oder Erwachsenenalter, zu welchem Zeitpunkt ich mit der Therapie ansetze und die Überlegenheit einer frühen Intervention? Also, die Daten, die sie zitiert haben, sind ja kasuistisch und nicht vergleichend, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Die Daten, die ich zitiert habe, sind nicht im Dossier, weil es sich hier um keine kontrollierte Studie handelt. Das sind die Daten aus einer offenen Studie, die Ergebnisse wurden bei einem internationalen Kongress präsentiert. Ich wollte nur diese Stellungnahme abgeben, um auf diese Daten hinzuweisen, die allerdings nicht im Dossier sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich glaube, uns interessiert noch, dass Sie vielleicht einmal aus praktischer Sicht die Ergebnisse für die SMA-I noch einmal darstellen können aus der Studie und vielleicht noch einmal – Sie haben ja, Herr Hagenacker, gesprochen von den Patienten über 18; haben sie noch Erkenntnisse, Herr Moers oder Herr Kirschner vielleicht, was die Frage von Frau Grell gerade betraf, würden Sie auch empfehlen, möglichst früh bei SMA-II zum Beispiel zu behandeln?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, die Antworten haben wir eben schon einmal gehört. Herrn Professor Kirschner habe ich so verstanden: so früh wie möglich und Herrn Dr. Hagenacker habe ich verstanden: im Grunde relativ schwierig zu entscheiden. Aber sie können sich gerne noch einmal äußern. – Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Also, im Kindesalter ist die SMA schon eine recht dynamische Erkrankung. Das zweite Problem ist, dass die Erkrankung oft auch in Phasen verläuft, das heißt, die Patienten sind oft stabil über viele Monate und zeigen dann eine Verschlechterung. Von unseren Erfahrungen mit dem klinischen Verlauf wird man sich etwas schwer tun zu sagen: Man muss erst einmal eine Verschlechterung dokumentieren, weil, ob man das dann wieder durch eine Therapie rückgängig machen kann; halte ich für fraglich. Der zweite Punkt ist, dass wir natürlich für diese älteren Patienten – und das ist auch unser

Problem, ganz ehrlich – in der Beratung der Familien in der Aufklärung: Wir haben bisher da wenig Erfahrung und wir würden uns sehr wünschen, als Erste, die dieses Medikament einsetzen, dass wir in fünf Jahren hoffentlich etwas mehr beraten können. Und deswegen sind wir sehr dafür und haben erste Initiativen ergriffen, auch im Rahmen eines Registers, einfach die Erfahrungen von allen behandelten Patienten in Deutschland zu sammeln, um hoffentlich in fünf Jahren etwas mehr Erfahrung auch mit Patienten teilen zu können und sagen zu können: Also, wir haben es erreicht, dass eine Gehfähigkeit erhalten wurde, zum Beispiel über viele Jahre. Aber es ist so, dass wir jetzt auch in einem Dilemma sind bei den Patienten, dass wir eben auch nicht genau wissen, was zu erreichen ist. Wir sehen durchaus auch Verbesserungen unter der Therapie. Das ist ein Aspekt, wo wir früher, von den Grundlagenforschern, wir oft gedacht haben, also, die Motoneurone sind defekt, also eine Verbesserung wird man durch ein Medikament nicht erreichen. De facto sehen wir aber auch Verbesserungen unter der Therapie, was uns ein bisschen überrascht und erfreut, sodass im Moment ich eher denke vor allem für das Kindesalter: Solange das technisch – das ist noch einmal ein anderes Thema: schwere Skoliose usw. – machbar ist, sollten wir Patienten behandeln und die Effekte sehr gut mit standardisierten Instrumenten dokumentieren, um dann hoffentlich in fünf Jahren mehr sagen zu können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Müller.

Herr Müller: Ich habe noch eine Frage an Biogen. Haben Sie aus den beiden kontrollierten Studien Mortalitätsdaten, und haben Sie dazu auch noch aktuelle Datenschnitte? Wir haben ja gehört, dass die frühe Variante dann mit einer hohen Mortalität einhergeht. Könnte das vielleicht jemand noch einmal kurz berichten?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Farwell.

Herr Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Bezar (Biogen): Kurz zusammengefasst: Die Mortalitätsdaten sind am Ende der Studie und die Daten sind folgendermaßen: In der infantilen spinalen Muskelatrophie haben die mit Nusinersen behandelten Patienten eine um 47 Prozent geringere Wahrscheinlichkeit zu versterben oder eine permanente Beatmung zu bekommen. In der spät einsetzenden Studie, in der CHERISH-Studie, gab es keinen Patienten, der verstorben ist, keine Todesfälle und genauso für die präsymptomatische Studie, NURTURE-Studie, da sind keine Patienten, die verstorben sind oder eine permanente Beatmung erreicht haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Haben Sie reine Mortalitätsdaten? Also, Sie haben jetzt den kombinierten Endpunkt berichtet, so habe ich das verstanden. Mich würde interessieren, ob Sie auch noch reine Mortalitätsdaten haben für die, ich glaube, das ist die ENDEAR-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Dazu möchte ich ergänzen, dass wir die Mortalität auch separat ausgewertet haben, also der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt,

aber wir haben es auch separat ausgewertet. Wir können zeigen, dass in der Zeit bis zum Tod ein um 63 Prozent geringeres Sterberisiko für die Nusinersen-Patienten vorliegt. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sind die Daten im Dossier oder wo sind die Daten?

Frau Gleißner (Biogen): Die Daten sind im Dossier dargestellt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: An den Punkt wollte ich auch noch einmal anschließen, den Herr Müller eben thematisiert hat, nämlich den Overall-Survival-Vorteil, der sich ja bei den Patienten mit der Typ-I-SMA schon gezeigt hat. Sie haben eben noch einmal dargestellt, wie es auch im Dossier zu finden war, dass sich ja ein deutlich signifikanter Overall-Survival-Vorteil gezeigt hat. Aber eine Frage ist jetzt noch ein bisschen offen geblieben. Also, der Vorteil ist ja sehr groß gewesen, aber das mediane Überleben war noch nicht erreicht. Und Sie, Herr Farwell, haben eben kurz gesagt, das sind Daten auf Basis einer Interimanalyse, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich glaube, die Frage ist jetzt: Sind hier noch reifere Daten zu erwarten und vielleicht noch dazu auch: Sind eventuell aus der CHERISH-Studie irgendwann Daten zum Overall-Survival zu erwarten? Da ist natürlich die Versterbenswahrscheinlichkeit sehr viel geringer, weil es ein späterer Beginn ist, aber können Sie dazu vielleicht auch noch etwas sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell? Oder, Frau Gleißner, wollen Sie anfangen? – Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Das klinische Entwicklungsprogramm von Nusinersen wurde so konzipiert, um eben die Studienergebnisse innerhalb der kürzest möglichen Zeit auch zu bekommen. Wie wir alle wissen, gab es da eine Interimanalyse, und eben aus diesem Grund, weil die Ergebnisse bei der Interimanalyse positiv zugunsten von Nusinersen waren, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, aufgrund der sehr guten Studienergebnisse. Und es ist auch wichtig zu betonen, dass die klinischen Ergebnisse aus dieser ENDEAR-Studie haben auch bewiesen, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität herbeigeführt werden konnte und eine Verbesserung der motorischen Meilensteine. In der CHERISH-Studie, alle Patienten aus der CHERISH-Studie und aus der ENDEAR-Studie sind in eine offene Langzeitstudie überführt worden – das ist die SHINE-Studie –, die wesentliche Daten über die Wirksamkeit und Sicherheitsprofil von Nusinersen liefern wird und die ersten Ergebnisse sind im Jahre 2023 zu erwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Dann habe ich jetzt noch auf der Agenda noch Frau Schwersenz und Frau Grell noch einmal. – Sie hatten noch eine Nachfrage? Ich bitte um Nachsicht, Frau Dr. Müller, fragen Sie bitte gleich nach.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine ganz kurze Nachfrage. Diese offene Extensionsstudie ist dann aber natürlich, da werden wir keine vergleichenden Ergebnisse bekommen. Ist das richtig?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Bezar (Biogen): In der offenen SHINE-Studie sind alle Patienten auf Nusinersen und auf das zugelassene Dosierungsschema mit Erhaltungsdosen alle vier Monate. Und in dieser Studie gibt es keine Kontrollgruppe, weil alle Patienten, die in der scheinkontrollierten Gruppe eingeschlossen sind, sind natürlich aufgrund der Gruppenergebnisse der Studie aus ethischen Gründen auf aktive Therapie überführt worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Jetzt Frau Schwersenz.

Frau Schwersenz: Meine Frage greift noch einmal weiter zurück auf die Behandlung Erwachsener, ist für den Herrn Hagenacker. Sie haben ja angemerkt, sicher zu Recht, dass bei erwachsenen Patienten, die seit langer Zeit vollbeatmet sind, Sie keinen Effekt in der Studie erwarten. Ich möchte kurz einen Fall berichten. 15 Jahre alte Patientin, beatmet seit vielen Jahren, kann seit drei Jahren nicht mehr die Maschine triggern. Seit Nusinersen eine Minute Spontanatmung wieder möglich, was der Familie unglaublich hilft. Halten Sie das für einen Placeboeffekt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Hagenacker.

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Schwer natürlich zu sagen, aber ein ganz wichtiger Punkt natürlich, den Sie da ansprechen. Dass es schon so ist, dass auch wenige Minuten Spontanatmung für den Patienten individuell was bedeuten können – das greift ja auch noch einmal diesen Aspekt der Lebensqualität auf, über den wir ja auch wenig Daten haben –; Man muss schon sagen, aus der Behandlung der Erwachsenen ist es nicht unähnlich dem Thema der amyotrophen Lateralsklerose, wo ja auch ein Umdenken stattgefunden hat, wo früher gemeinhin die Erwartung war, dass zu dem Zeitpunkt, wo die Patienten vollständig beatmet sind, die Lebensqualität deutlich nach unten geht und erst, seit wir das regelhaft machen und solche Daten in diesem Feld erheben, was sicherlich viel mehr Patienten sehen, dass das tatsächlich nicht nur diesen positiven Effekt auf die Lebensqualität hat, sodass man schon sagen muss: Unter dem Aspekt Lebensqualität kann es natürlich trotzdem sinnvoll sein, dann zu behandeln – das ist jetzt eine reine Meinung –, sozusagen unter dem Aspekt rein harte Daten bezogen auf Aspirationsrisiko, Mortalität kann es natürlich sein, dass es sich da nicht abzeichnet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Antwort.

Frau Schwersenz: Ich möchte dann noch kurz anmerken: Es war Aspiration angesprochen. Da gibt es bisher auch nur Fallberichte von Erwachsenen, die auch da einen deutlichen Vorteil hatten. Kann man natürlich auch wieder sagen, ist ein Placeboeffekt. Wie schätzen Sie das ein, oder müssen wir da einfach Daten sammeln?

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Wir müssen auf jeden Fall Daten sammeln. Aspirationsrisiko ist ja nicht gleich Aspirationsrisiko. Das heißt Patienten, die halt noch eine relevante eigene Schluckfunktion haben, und zwar ein gesteigertes Aspirationsrisiko, für die ist es natürlich unbedingt wichtig, weil das ist einer der wesentlichen Faktoren der Mortalität, das zu behandeln. Und da gehört aus meiner Sicht auch eine Therapie hin. Bei Patienten, die gar keine Schluckfunktion mehr haben, ist sozusagen, schon vom Gedankengang, kein Erhalt mehr in dem Sinne möglich, das heißt, sie haben den rein passiven Mechanismus, der natürlich einem Medikament nicht zugänglich ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell, Sie wollen ergänzen.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Dr. Bezar (Biogen): Die Population in der infantilen SMA-Studie ENDEAR, Patienten, die permanente Ventilation erreicht haben, sind weiterhin anhand der motorischen Funktionen beurteilt worden, und die Ergebnisse zeigen, dass bei diesen Patienten, die permanente Ventilation erreicht haben, eine 30-prozentige Verbesserung in den motorischen Funktionen erreicht werden konnte, obwohl sie eine permanente Ventilation erreicht haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, Sie haben sich noch einmal gemeldet. Wir sollten dann allmählich zu einem gewissen Abschluss kommen.

Frau Dr. Grell: Ich glaube, hier ist jetzt sehr deutlich geworden, von Frau Schwersenz auch noch einmal und Professor Hagenacker, aber auch für die gesetzliche Krankenversicherung, dass Biogen uns doch mit Daten für Erwachsene ziemlich alleine lässt, obwohl es die Zulassung natürlich umfasst. Beeindruckende Daten für die Form I und II dieser Indikation, aber in diesem Bereich sehr schwierige Fragen, die wir letztlich ungelöst haben. Von daher die Frage an Biogen: Werden Sie Register zu Daten von Erwachsenen erheben, wird Biogen die bezahlen und werden Sie sie auch veröffentlichen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Vielleicht sage ich ganz kurz was zu den Registern. In Deutschland ist ein expertengeführtes Register geplant, was für die gesamte Indikation ist. Zum Indikationsregister kann vielleicht Herr Professor Kirschner noch einmal ausführen. Das wird alle Patienten erfassen, sowohl Kinder als auch Erwachsene. Wir unterstützen dieses Register finanziell, und es soll bis zu 1.000 Patienten tatsächlich enthalten, was auch in der Tat fast alle deutschen Patienten wären. Vielleicht möchte Herr Professor Kirschner ergänzen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Gerne. – Wir sind in Vorbereitungen, ein Register zu etablieren, und zwar ein krankheitsspezifisches Register und kein produktspezifisches Register, wie das auch zunehmend für seltene Erkrankungen gefordert wird, also ein SMA-Register für Deutschland, wo wir gerne von allen SMA-Patienten Verlaufsdaten mit eben standardisierten Instrumenten erfassen würden und ein Teil davon wären auch die Patienten,

die mit Spinraza behandelt werden. Das Register soll unterstützt werden von der Firma Biogen. Es soll aber so angelegt werden von dem Vertrag her, dass auch später andere Firmen oder auch andere öffentliche Förderer eventuell das Register unterstützen können. Die Datenauswertung soll eben unabhängig durch uns als Kliniker, Akademiker, erfolgen, unabhängig von der Industrie, um damit auch ein Publikations-Bias zu vermeiden und möglichst diese Daten dann nutzbar zu machen und auch für andere Therapien – es sind ja andere Therapien in der Entwicklung für die SMA –, sodass das auch sehr sinnvoll erscheint, hier ein Register zu haben, wo man auch später verschiedene Behandlungen verlaufskontrollieren kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Vielleicht noch eine Anmerkung.

Herr Dr. Hagenacker (Uniklinikum Essen): Eine Anmerkung dazu, weil ja gerade noch einmal überwiegend auf den Punkt der Beatmung hingewiesen ist: Das ist nur ein Parameter, den es gesondert, aber auch zusätzlich zu betrachten gilt. Das heißt, natürlich ist auch der Erhalt der sonstigen Arm- und Beinfunktionen für den Patienten hochrelevant. Das heißt dieser Punkt „Ventilation“ muss nicht automatisch in die Einbahnstraße „kann nicht mehr behandelt werden“ führen, weil da ein Endpunkt erreicht ist; das wissen wir aus den anderen Motoneuronen Erkrankungen auch. Gefühlt ist das natürlich besonders dramatisch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine kurze Rückfrage zu dem Register, was ja sehr interessant ist. Meine Frage ist: Ist das ein prospektives Register, was jetzt geplant wird? Die zweite Frage ist: Es wurde darauf hingewiesen, dass hier auch Daten von erwachsenen Patienten generiert werden. Erwarten Sie dann einen entsprechenden Anteil von erwachsenen Patienten, die dann auch noch mit Best Supportive Care behandelt werden in dem Register, gerade, wenn es prospektiv wäre? Und wann hätte man vielleicht Daten, erste Ergebnisse, vorliegen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Das Register im Moment – – Wir haben schon einen Konsensus erstellt, welche Outcomes-Measures für welche Patientenkollektive für welche Altersgruppen sinnvoll sind; das ist schon konsentiert zwischen den Zentren und viele Zentren wenden das im Moment schon an. Wir können im Moment die Daten noch nicht sammeln, weil wir noch kein Ethikvotum haben, aber sobald wir das Ethikvotum haben für das Register, würden wir auch die retrospektiven Daten, aber von dem Zeitpunkt des Votums dann prospektiv diese Daten sammeln. Aber es gibt jetzt schon Konsensus. Im Prinzip sammeln wir ja Daten der klinischen Routine und es gibt einen Konsensus, was klinische Routine sein sollte bei einem SMA-Patienten zur Verlaufskontrolle. Wie schnell die Rekrutierung sein wird für dieses Register, hängt nicht zuletzt wahrscheinlich auch von den Möglichkeiten der Zentren ab; also diese Messungen sind schon aufwendig, und wenn man hört, dass das zum Teil vielleicht bei Erwachsenen im ambulanten Setting gemacht werden will, ist die Frage, inwieweit die Kliniken Ressourcen dafür haben, Hammersmith oder andere Outcome-Measures zu machen und diese Daten auch zur Verfügung zu stellen. Da ist schon die Rückmeldung, die wir bekommen, dass es keine Physiotherapeuten gibt, die diese Tests machen können, dass die Finanzierung knapp ist. Deswegen ist das ein bisschen schwer

einzuschätzen, wie schnell und wie rasch wir diese Patienten in das Register rekrutieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Ein konkretes Daten ist kaum zu erwarten.

Frau Dr. Müller: Also, Sie wissen noch nicht, wann Daten zu erwarten sind?

Was vielleicht noch ein Punkt war, bei dem ich gerne noch einmal nachhaken wollte. Erwarten Sie, dass dann auch Patienten, die nicht zielgerichtet behandelt werden, in diesem Register in erheblichen Anteil sind? Es geht ja um die Frage, wie ist der Stellenwert von Nusinersen bei erwachsenen Patienten im Vergleich zu BSC. Erwarten Sie da auch ausreichend Daten bei Retrospektive zum Beispiel im Moment?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Also, ich denke nicht, dass wir jetzt sehr große Zahlen haben zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Erwachsenen. Es ist aber so, dass die Registeritems, die wir erfassen, in Abstimmung mit TREAT-NMD – das ist ein internationales Netzwerk für neuromuskuläre Erkrankungen – erfolgen, und in vielen Ländern in Europa und USA ähnliche Daten gesammelt werden, sodass ich glaube, es wird schon Vergleichskollektive geben, auch in anderen Ländern, wo zum Beispiel die Therapie noch nicht verfügbar ist. Aber ich könnte mir vorstellen, dass es problematisch wird, jetzt groß genug Kontrollgruppen in Deutschland im Rahmen dieses Registers zu sammeln. Konkret noch einmal zu Ihrer Frage, wann wir erste Daten liefern können? Ich rechne schon damit, dass wir im ersten Quartal 2018 mit der prospektiven Datensammlung anfangen können. Was ich meinte, über die Patientenzahl; wir rechnen mit bis zu 1.000 Patienten, aber die Rekrutierung wird sicher mehrere Jahre dauern, bis die alle in dem Register sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich glaube, es sind mittlerweile noch nicht alle Fragen gestellt. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an den pU zu den Messinstrumenten, und zwar zu dem Revised Upper Limb Module und der HFMSE-Skala. Inwiefern unterscheiden sich da oder überschneiden sich die Items dieser Messinstrumente?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann die Frage beantworten? – Herr Farwell? – Herr Kirschner, vielleicht können Sie auch noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Also, die Hammersmith-Skala ist die ältere Skala, die schon früher entwickelt wurde für die spinale Muskelatrophie, und im Laufe der Zeit hat sich gezeigt, dass gerade für die nicht mehr gehfähigen Patienten gilt, die im Rollstuhl sind, dass die Funktion der oberen Extremität in der Hammersmith-Skala nicht ausreichend abgebildet ist; deswegen wurde die RULM-Skala in Ergänzung zu der Hammersmith-Skala mit besonderer Betonung der Armfunktion geschaffen. In der RULM-Skala sind auch etliche Items enthalten, die einen direkten Bezug zu Alltagsaktivitäten haben, wie zum Beispiel eine Münze drehen, ein Papier durchreißen und solche wirklich alltagsrelevanten Dinge. Wir hatten in unserer Stellungnahme auch auf eine neue Publikation von Mazzone et al. von 2017 hingewiesen, wo auch diese Skala für die SMA validiert wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, ausreichend beantwortet. Muss der pU nichts dazu sagen, okay? – So, jetzt schaue ich in die Runde. Fragen gibt es jetzt, glaube ich, nicht mehr. Doch noch!

Herr Dr. Hälbig: Noch einmal eine Frage zum einen zum HINE, zu der Subscale 2. War da eine dauerhafte Response erforderlich oder reichte einmaliges Erreichen des Kriteriums, um als Responder kategorisiert zu werden? Und eine Frage noch einmal zur Kategorie, Unterkategorie: der „Fähigkeit zu treten“: Hier hatten Sie als Reponsekriterium zwei Punkte gewählt, bei den anderen jeweils eins. Können Sie das kurz kommentieren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Wenn ich mal den ersten Teil der Frage nehmen darf. Bei den – – Jetzt habe ich, ehrlich gesagt, die Frage direkt schon wieder vergessen.

Herr Dr. Hälbig: Also die erste Frage bezog sich auf das Responsekriterium. Frage: Dauerhafte Response: Reicht das einmalige Erreichen oder müssen bei wiederholten Messungen auch wiederholt Kriterien dafür erreicht werden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Danke schön. – Es ist so, dass bei der Responsedefinition das einmalige Erreichen sozusagen das Kriterium war, allerdings wurde immer der letzte Wert des Patienten in dieser Studie, der verfügbar war, betrachtet. Das heißt, wenn jetzt ein Patient zum Beispiel am Tag 64, eine Response hat, aber einen Tag später nicht mehr, wurde er nicht als Responder gewertet. Nur der letzte verfügbare Wert wurde als Responsekriterium herangezogen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie gleich die Frage 2 beantworten? Ein Kriterium, zwei Kriterien?

Frau Gleißner (Biogen): Die würde ich gerne weitergeben an meinen Kollegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Farwell.

Herr Dr. Farwell (Biogen): (trägt in Englisch vor)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bezar.

Herr Dr. Bezar (Biogen): In Bezug auf das Ansprechen auf die HINE-Score: Diese Skala wurde so konzipiert, um eben diese motorischen Meilensteine so zu erfassen, die gegen eine antigravitative Bewegung sind, das heißt die Füße und die Arme müssen eigentlich nach oben gehoben werden, weil dieses Kicking ist eigentlich eine horizontale Bewegung. Um eben noch einmal die Latte höher zu legen, in dieser klinischen Studie, wurde erforderlich, um zwei Punkte Verbesserung bei diesem HINE-Score, um eben den Patienten als Responder zu klassifizieren. Wie auch erwähnt, das Response ist immer der letzte Wert, die letzte Bewertung in der Untersuchung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Reicht Ihnen das? – Gut. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde. Fragen sind jetzt wohl nicht mehr da. Es ist üblich, dass ganz am Ende

der pharmazeutische Unternehmer noch einmal die Gelegenheit hat zu einer kurzen abschließenden Stellungnahme. Das ist verbunden mit der Bitte, jetzt nicht die komplette Stellungnahme noch einmal zu wiederholen. Frage: Möchten Sie noch einmal das Wort ergreifen, wenn Ja, wer von Ihnen? Frau Patel, Sie oder Herr Farwell?

Frau Patel (Biogen): Ja, gerne möchte ich noch einmal das Wort ergreifen. - Vielen Dank an alle Anwesenden für die gute und sachliche Diskussion heute. Wir hoffen, dass wir viele Fragen auch beantworten konnten. In Bezug auf Nusinersen möchte ich drei Punkte kurz zusammenfassen. Es ist ein Orphan Drug, wofür es zwei doppelblind randomisiert schein kontrollierte Phase-III-Studien gibt mit robuster Datenlage. Es ist eine kausale Therapie, die Bereitstellung von mehr SMN-2 Protein eröffnet den Patienten einen bedeutsamen Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Dieser Zusatznutzen gilt analog zur erteilten Zulassung für alle Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und durch die Etablierung von den Registern, sowohl das eine in Deutschland wie auch europaweit, als auch durch die SHINE-Verlängerungsstudie werden wir weitere Daten sammeln, die hier sehr hilfreich sein werden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Patel, vielen Dank für die abschließenden Worte. Ich bedanke mich bei Ihnen, aber auch bei allen anderen Teilnehmern an der Anhörung für die rege Teilnahme. Bevor ich jetzt ganz offiziell die Sitzung schließe, möchte mich ausdrücklich bedanken bei Ihnen, Herr Farwell, aber auch bei den Klinikern für die verschiedenen Beiträge. Und Ihnen, Herr Professor Kirschner, wünsche ich natürlich für das Register viel Glück, viel Erfolg und die entsprechende Kraft und den Langmut, um dann wirklich die Daten entsprechend da zu bekommen. – Schönen Dank, dass Sie da waren, guten Heimweg!

An die Runde: Wir setzen fort nach der Tagesordnung um 13 Uhr. Wer also dann etwas zum Essen fassen möchte, möge sich dann bitte etwas zügig an die entsprechenden Einrichtungen begeben.

Schluss der Anhörung: 12.35 Uhr