

# Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über eine Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze:  
Spinale Muskelatrophie)

Vom 20. Mai 2021

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nusinersen (Spinraza) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	22
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	26
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26
2.4 Therapiekosten .....	26
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>29</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>29</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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**

Der Wirkstoff Nusinersen (Spinraza) wurde am 1. Juli 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Spinraza 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.

In seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen im Anwendungsgebiet der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 29. Juni 2020 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2020 aufgefordert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 1. Dezember 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nusinersen (Spinraza) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten mit einer 5q-assoziierten spinaler Muskelatrophie:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nusinersen:**

- Best-Supportive-Care

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec ist für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zugelassen. Der Wirkstoff Risdiplam wurde Ende März 2021 für folgende Indikation zugelassen: "Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziiertes spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens."
- zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA stark limitiert.

Auch wenn der Wirkstoff Nusinersen im Anwendungsgebiet einen therapeutischen Stellenwert hat, kommt er für die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber einer Behandlung mit Nusinersen in der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung nicht in Betracht. Die beiden weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapiealternativen Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam sind erst seit kurzer bzw. sehr kurzer Zeit in Deutschland verfügbar.

In die Evidenzsynopse konnte u.a. eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Behandlung der SMA eingeschlossen werden. Auf Basis der Evidenzsynopse liegt keine Evidenz zu den im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und für die vorliegende Fragestellung relevanten Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec oder Risdiplam vor. Gleichfalls stuft die AkdÄ den kürzlich

zugelassenen Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec derzeit nicht als Standardtherapie im Anwendungsgebiet ein. Die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bezieht sich explizit auf die Behandlung erwachsener Patienten mit 5q-SMA und beschreibt die aktuelle Datenlage bezüglich der derzeit möglichen medikamentösen Behandlung, sowie deren Beschränkungen auf bestimmte Patientengruppen aufgrund der Zulassung bzw. Applikation. Auch die Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie beschreibt die aktuelle Datenlage zu den beiden medikamentösen Therapieoptionen Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec und verweist darauf, dass bessere Therapieergebnisse in beiden Fällen durch einen frühzeitigen, idealerweise präsymptomatischen Therapiebeginn erreicht werden können. Vergleichende Studien lägen nicht vor.

Zusammenfassend liegt keine aggregierte bzw. höherwertige Evidenz für die Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam vor. Ein Beschluss über eine Nutzenbewertung für den im Mai 2020 zugelassenen Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec steht aufgrund des Überschreitens der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze noch aus. Das Nutzenbewertungsverfahren für den im März 2021 zugelassenen Wirkstoff Risdiplam hat im Mai 2021 begonnen. Die Wirkstoffe kommen daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für den Wirkstoff Nusinersen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie für alle Patientengruppen entsprechend Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.

Bei Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nusinersen wie folgt bewertet:

#### a) Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

c) Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d1) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

d2) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

d3) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen die beiden doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ENDEAR und EMBRACE vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer die offene Langzeitstudie SHINE ergänzend dar, die er jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, sondern nur unterstützend vorlegt.

Studie ENDEAR

In die Studie ENDEAR wurden 122 Kinder mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien und einem Alter zu Studienbeginn  $\leq 7$  Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 81) oder einer Scheinintervention (N = 41) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war die Krankheitsdauer ( $\leq 12$  Wochen vs.  $> 12$  Wochen), ermittelt aus der Differenz vom Alter des Kindes zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem Alter des Kindes bei Symptombeginn. Nusinersen wurde im Interventionsarm mit einer altersadjustierten Dosis an den Studientagen 1, 15, 29, 64 zur Aufsättigung und an den Tagen 183 und 302 zur Erhaltung als intrathekale Bolusinjektion appliziert. Die altersadjustierte Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine Scheinbehandlung in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (keine Lumbalpunktion) zu den entsprechenden Zeitpunkten. Darüber hinaus sollte die Versorgung der Patienten zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals internationalen SMA-Behandlungsstandards entsprechen. Während der Studie konnte das ärztliche Prüfpersonal grundsätzlich nach eigenem Ermessen Begleitmedikationen (ausgenommen nicht erlaubter Begleitmedikamente gemäß Studienprotokoll) und -behandlungen einsetzen, um eine adäquate unterstützende Versorgung zu gewährleisten. Die geplante Studiendauer betrug ca. 14 Monate. Aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde die Studie nach einer präspezifizierten Interimsanalyse vorzeitig beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt betrug 280 Tage im Nusinersenarm und 187 Tage im Scheininterventionsarm.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) – Subskala 2, erreicht haben. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen. Die Studie ENDEAR wurde im Zeitraum Juli 2014 und Dezember 2016 (finaler Datenschnitt) in 31 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, und den USA durchgeführt.

Studie EMBRACE

In die Studie EMBRACE wurden insgesamt 21 Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen, die nicht für eine Teilnahme an der Studie ENDEAR oder der Studie CHERISH geeignet waren. Einschlusskriterien waren ein Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate und 3 SMN2-Genkopien *oder* ein Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate, ein Alter bei Studienbeginn  $> 7$  Monate und 2 SMN2-Genkopien *oder* ein Alter bei Symptombeginn  $> 6$  Monate, ein Alter bei Studienbeginn  $\leq 18$  Monate und 2 oder 3 SMN2-Genkopien. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 entweder mit Nusinersen (N = 14) oder einer Scheinintervention (N = 7) behandelt. Stratifizierungsfaktor war das Alter bei Symptombeginn ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate). Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte wie in der Studie ENDEAR altersabhängig. Darüber hinaus sollten die Patienten in beiden Studienarmen eine Behandlung entsprechend BSC (z.B. Nachweis von Routineimpfungen und Versorgung gemäß internationalen Behandlungsstandards nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des

Prüfarztes) erhalten. Primäre Endpunkte der Studie waren Endpunkte zu Nebenwirkungen, Veränderung von Laborparametern, Elektrokardiogramm (EKG) und Vitalzeichen sowie der Ergebnisse neurologischer Untersuchungen im Vergleich zu Studienbeginn.

Aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen in den Studien ENDEAR und CHERISH wurde die doppelblinde Behandlung der Studie EMBRACE vorzeitig beendet. Patienten, die die doppelblinde Phase der Studie (planmäßig oder frühzeitig aufgrund des Wirksamkeitsnachweises) beendeten, konnten an einer offenen Verlängerungsphase der Studie teilnehmen. Im Anschluss an diese offene Verlängerungsphase der Studie EMBRACE konnten die Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen. Die Studie wurde im Zeitraum August 2015 und März 2017 (finaler Datenschnitt der doppelblinden Phase) in 7 Zentren in Deutschland und den USA durchgeführt.

In die Studie EMBRACE wurden Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate) und mit späterem Krankheitsbeginn (Alter bei Symptombeginn  $> 6$  und  $\leq 18$  Monate) eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier jedoch nur Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie EMBRACE dar, sowie Metaanalysen von Teilpopulationen der Studie EMBRACE mit der Gesamtpopulation der Studie ENDEAR bzw. der Studie CHERISH. Entsprechend den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien EMBRACE und ENDEAR in Bezug auf das Alter zu Studienbeginn unterscheiden sich die vom pharmazeutischen Unternehmer in den beiden Metaanalysen berücksichtigten Patienten der beiden Studien jedoch deutlich. Die Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie EMBRACE, sowie die metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien ENDEAR und EMBRACE werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Langzeitstudie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit SMA-Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMBRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patienten wurden mit Nusinersen behandelt. Die Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet. Das Design der Studie umfasste eine verblindete Aufdosierungsphase (Injektionen an den Tagen 1, 15, 29 und 64), in deren Anschluss die Patienten aus beiden Gruppen unverblindet Nusinersen als Erhaltungsdosis alle 4 Monate erhielten. Die Studie ist laufend mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren (von Tag 1 der Erhaltungsdosis bis Tag 1800) und einem geplanten Studienende im Jahr 2023. Die Ergebnisse der Auswertung SHINE-ENDEAR und der SHINE-CHERISH werden zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen ergänzend für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### 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.

#### *Gesamtüberleben*

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 verringerte. Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Ausmaß dieses Effektes wird als erhebliche Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bewertet.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn vor (Alter bei Symptombeginn  $\leq 12$  Wochen /  $> 12$  Wochen): Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht für Patienten mit einem Alter von  $\leq 12$  Wochen bei Symptombeginn, nicht jedoch für Patienten mit einem Alter  $> 12$  Wochen bei Symptombeginn.

## Morbidität

### *Tod oder dauerhafte Beatmung*

Als Endpunkte wurden sowohl der kombinierte Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie dauerhafte Beatmung als separater Endpunkt ausgewertet. Die dauerhafte Beatmung war definiert als eine Beatmung  $\geq 16$  Stunden pro Tag durchgehend für  $> 21$  Tage bei gleichzeitiger Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie.

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor, die ausschließlich auf Effektmodifikationen in der enthaltenen Endpunktkomponente dauerhafte Beatmung zurückzuführen sind. Da die Effektmodifikationen für den kombinierten Endpunkt daher nicht sinnvoll interpretierbar sind, werden für die Nutzenbewertung die im kombinierten Endpunkt enthaltenen Komponenten (Tod und dauerhafte Beatmung) separat berücksichtigt. Die Endpunktkomponente Mortalität (Tod) wird vorliegend über den Endpunkt Gesamtüberleben bereits als eigenständiger Endpunkt abgebildet.

### *Dauerhafte Beatmung*

Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen aber Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor.

Für Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen zeigt sich für den Anteil an Patienten, die eine dauerhafte Beatmung benötigten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung, welcher in seinem Ausmaß als erheblich eingestuft wird. Für die Subgruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Subgruppenmerkmal Geschlecht wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### *Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)*

Der HINE wurde zur neurologischen Routineuntersuchung bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten entwickelt. Er besteht aus 3 Subskalen: (1) neurologische Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (bewusstes Greifen, Strampeln, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand). Es liegen keine Angaben zur Validierung des HINE in Kindern mit SMA vor. Da die Subskala 2 des HINE jedoch die Meilensteine in der Entwicklung eines Kindes analog der Meilensteine der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abbildet, wird die HINE-Subskala 2 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Es werden die Responderanalysen in Form von der Zeit bis zum 1. Ereignis berücksichtigt. Die Definition der Gesamtscore-Responder basiert dabei auf 7 (ohne die Kategorie „bewusstes Greifen“) der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Der Gesamtscore (maximal 26 Punkte) ist umso höher, je mehr motorische Meilensteine erreicht werden.

Als präspezifiziertes Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des Höchstwerts (Zehen berühren) in der Kategorie „Strampeln“ oder Verbesserung um mindestens 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen und mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung gewertet. Bei Kindern mit SMA Typ 1 kann jegliche Verbesserung bei den einzelnen motorischen Meilensteinen bzw. das Erreichens eines motorischen Meilensteins als patientenrelevant eingestuft werden.

Für den Endpunkt Erreichen von motorischen Meilensteinen gemessen über die HINE-Subskala 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung, welcher in seinem Ausmaß als erheblich eingestuft wird.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR zeigt sich, dass die Verbesserung beim Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine bis Tag 578 (ca. 1,5 Jahre) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussage getroffen werden.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer ( $\leq 12$  Wochen /  $> 12$  Wochen) vor, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Nusinersen besteht nur für Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen. Für die Subgruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Der CHOP INTEND wurde für SMA Typ 1 Patienten entwickelt und erfasst motorische Fähigkeiten. Er besteht aus 16 Domänen, die jeweils mit einem Wert von 0 (nicht funktional) bis 4 (voll funktional) bewertet werden. Ein höherer Gesamtscore (maximal 64 Punkte) entspricht einer besseren motorischen Funktionsfähigkeit.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Auswertungen zu den Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND für die Beurteilung der motorischen Funktionsfähigkeit herangezogen. Aufgrund des hohen und zwischen den Therapiearmen differierenden Anteils fehlender Werte zu Studienbeginn (Unterschied  $> 10\%$ ) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der hohe und zwischen den Armen unterschiedliche Anteil fehlender Werte im Studienverlauf ist durch den vorzeitigen Abbruch der Studie ENDEAR aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen bedingt. Der beobachtete Effekt wird im Studienverlauf größer, wobei auch das Ausmaß, gemessen am Konfidenzintervall, trotz einer zunehmenden Unsicherheit aufgrund des vorzeitigen Studienendes und der damit einhergehenden fehlenden Werten, größer wird. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist.

Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND zeigt sich zu allen Messzeitpunkten im Studienverlauf (Tag 64, Tag 183, Tag 302 und Tag 394) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung, welcher in seinem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft wird. Im Beschluss sind die Ergebnisse zum letzten Beobachtungszeitpunkt (Tag 394) dargestellt. Da das Konfidenzintervall für Hedges' g zu allen Zeitpunkten vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  liegt, wird der Unterschied als relevanter Effekt interpretiert.

#### *Schwerwiegende respiratorische Ereignisse*

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse waren in der Studie ENDEAR definiert als SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden. Es wird die adjustierte Ereignisrate

herangezogen. Für den Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Hospitalisierungen*

Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von Hospitalisierungen dargestellt. Die Erhebung des Endpunkts Hospitalisierung sowie die Auswertung der Häufigkeit waren prädefiniert. Die Häufigkeit von Hospitalisierungen wurde aufgrund einer „Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“, aufgrund von Symptomen nach „Dosierung bzw. Scheinintervention unter BSC“, aufgrund von „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)“ oder aufgrund von „zusätzlichen Untersuchungen“ (z. B. geplanter Eingriff) erfasst. Da gemäß der Operationalisierung des Endpunktes auch Ereignisse wie geplante Eingriffe oder die Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, die nicht mit der Krankheit assoziiert sein müssen, enthalten sein können, sind die Ergebnisse des Endpunktes mit Unsicherheiten behaftet. Für den Endpunkt Hospitalisierungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität

In der Studie ENDEAR wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat in der Interventionsgruppe bei 96 % und in der Kontrollgruppe bei 98 % der Patienten auf. Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden in großem Umfang Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterhoben. Die Ergebnisse zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind daher nicht verwertbar.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 liegen für den Vergleich von Nusinersen mit BSC Auswertungen der direktvergleichenden Studie ENDEAR sowie der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Mortalität (Gesamtüberleben) und in den Morbiditätsendpunkten „Dauerhafte Beatmung“ und „Erreichen motorischer Meilensteine (HINE)“ statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen für die Subgruppe Patienten mit einem Alter von  $\leq 12$  Wochen bei Symptombeginn (Mortalität) bzw. für die Subgruppe Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen (Morbiditätsendpunkte). Für die Endpunkte Gesamtüberleben und „Erreichen motorischer Meilensteine“ sind die Unterschiede auch für die Gesamtpopulation der Patienten der Studie ENDEAR statistisch signifikant. Auf Basis der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR ist die Verbesserung bei dem Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine (HINE)“ bis Tag 578 (ca. 1,5 Jahre) nachhaltig. Für den Endpunkt „motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND)“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Nusinersen.

Die Ergebnisse der Subgruppen können nicht abschließend interpretiert werden. Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen dem Subgruppenmerkmal Alter bei Symptombeginn und dem Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer fehlen, gleichwohl kann ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung (Alter bei Symptombeginn) und der Dauer der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. Bezüglich des Merkmals Krankheitsdauer ist zudem davon auszugehen, dass, auch unter Berücksichtigung des kürzlich in Kraft getretenen Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA, bei Patienten mit SMA Typ 1 eine frühzeitige Behandlung direkt nach Symptombeginn initiiert wird und die

Subgruppe der Patienten mit einem Behandlungsbeginn bei einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entspricht. Bei dem Merkmal Alter bei Symptombeginn ( $\leq 12$  Wochen /  $> 12$  Wochen) ergibt sich eine Unsicherheit aus der ungleichen Verteilung der Patienten in die beiden Subgruppen und der daraus resultierenden geringen Größe der Subgruppe Alter bei Symptombeginn  $> 12$  Wochen, welche nur 8 von insgesamt 80 (Nusinersenarm) bzw. 9 von insgesamt 32 (BSC-Arm) Patienten umfasst, sowie der geringen Anzahl an aufgetretenen Ereignissen.

Zusammenfassend werden die Effektmodifikationen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt jedoch für die Gesamtpopulation der Studie ENDEAR (Patienten mit SMA Typ 1).

Für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“ und den Endpunkt „Hospitalisierungen“ in der Kategorie Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

In der Kategorie der Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie der Nebenwirkungen liegen insgesamt keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Nusinersen gegenüber BSC, denen keine Nachteile gegenüberstehen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur sehr eingeschränkt beurteilbar sind. Die positiven Effekte von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie Mortalität und in wichtigen Morbiditätsendpunkten werden als bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 als erheblich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie ENDEAR liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie ENDEAR wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE Subskala 2 und schwerwiegende respiratorische Ereignisse wird ebenfalls als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zu Studienbeginn vor, der Effekt unterstützt jedoch die Ergebnisse des Endpunkts Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2.

Auf Basis der Studienpopulation der Studie ENDEAR können die Aussagen zum Zusatznutzen grundsätzlich nur für Patienten mit SMA Typ 1 und 2 SMN2-Genkopien getroffen werden. Unsicherheiten ergeben sich aus dem Fehlen von Daten für Patienten mit SMA Typ 1 mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien übertragen werden können. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass ca. 80% der Patienten mit SMA Typ 1 2 SMN2-Genkopien

aufweisen<sup>2</sup>. Die Unsicherheit führt vorliegend nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit.

Zusammenfassend wird auf Basis der vorhandenen Daten ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet.

#### b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen die beiden doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) CHERISH und EMBRACE vor. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer die offene Langzeitstudie SHINE ergänzend dar, die er jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, sondern nur unterstützend vorlegt.

Für die Teilpopulation der Patienten mit 5q-SMA Typ 2 liegen aus der Studie EMBRACE keine geeigneten Daten vor, zudem unterscheiden sich die Patientenpopulationen in den Studien EMBRACE und CHERISH deutlich. Die Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie EMBRACE, sowie die metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien CHERISH und EMBRACE werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Studie CHERISH

In die randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie CHERISH wurden 126 Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 2 bis 12 Jahren zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 84) oder der Scheinintervention (N = 42) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war das Alter bei Studienbeginn (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre). Abweichend von der Fachinformation, erhielten die Patienten im Studienverlauf nur 3 statt 4 Aufsättigungsdosen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten. Die Patienten sollten zu Studienbeginn einen Wert der Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) zwischen 10 und 54 aufweisen, frei sitzen können, aber nie in der Lage gewesen sein, frei zu gehen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren Beeinträchtigungen wie Ateminsuffizienz, der medizinischen Notwendigkeit einer Magensonde und schweren Kontrakturen oder schwerer Skoliose zu Studienbeginn. Neben der Studienbehandlung sollten jeweils supportive Maßnahmen nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals eingesetzt werden. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung in der motorischen Funktion gemessen über den HFMSSE im Vergleich zu Baseline.

Die geplante Studiendauer betrug ca. 15 Monate. Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen nach einer präspezifizierten Interimsanalyse vorzeitig beendet. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patienten die Möglichkeit, an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen.

Die Studie CHERISH wurde im Zeitraum November 2014 und März 2017 (finaler Datenschnitt) in 24 Zentren in Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und den USA durchgeführt.

#### *Unsicherheiten der Studie CHERISH:*

Bei der Studie CHERISH ergeben sich zu den Unsicherheiten aus dem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsintervall, da die Patienten im Interventionsarm im Studienverlauf nur 3 statt 4 Aufsättigungsdosen Nusinersen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten erhielten.

---

<sup>2</sup> Calucho M, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 208-215

Zum anderen bestehen Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Gemäß Studienprotokoll der Studie CHERISH konnte das ärztliche Prüfpersonal grundsätzlich nach eigenem Ermessen Begleitmedikationen und –behandlungen einsetzen, um eine adäquate unterstützende Versorgung zu gewährleisten. Gleichfalls wurde im Stellungnahmeverfahren seitens der klinischen Sachverständigen argumentiert, dass Ihrer Einschätzung nach in der CHERISH-Studie eine BSC-Behandlung entsprechend dem deutschen Versorgungskontext erfolgt sei. In den Studienunterlagen der Studie CHERISH finden sich jedoch keine konkreten Vorgaben zur Anwendung von supportiven Therapien und im Dossier keine Angaben dazu, in welchem Umfang eine Versorgung mit supportiven Therapien im Verlauf der Studie CHERISH erfolgte und ob diese in beiden Behandlungsarmen vergleichbar waren. Aus diesem Grund kann nicht hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass eine bestmögliche supportive Therapie entsprechend dem deutschen Versorgungskontext in der Studie umgesetzt wurde.

Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Studie CHERISH war die Krankheitsdauer in Terzilen ( $< 25$ ,  $\geq 25$  bis  $< 44$ ,  $\geq 44$  Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Da die Krankheitsdauer bei der SMA, welche durch fortschreitende Degeneration der Motoneuronen gekennzeichnet ist, eine entscheidende Rolle spielt, wird die Subgruppenanalyse berücksichtigt. Die Rationale für die Einteilung der Krankheitsdauer in die genannten Terzile ist jedoch unklar. Die weiteren präspezifizierten Subgruppenmerkmale Alter bei Screening ( $< 6$  Jahre vs.  $\geq 6$  Jahre) und geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik-Raum) bzw. das post hoc analysierte Subgruppenmerkmal Geschlecht werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## Mortalität

### *Gesamtmortalität*

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

## Morbidität

### *Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse*

Für den Endpunkt wurden schwerwiegende UE, die der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zugeordnet wurden, post-hoc analysiert. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *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 Veränderung des HFMSE-Scores wird zu Tag 456 im Vergleich zur Baseline abgebildet.

Da der HFMSE die motorische Funktion ausreichend abbildet und einzelne Items des HFMSE die motorischen Meilensteine gemäß WHO abbilden (die Items „Stehen mit Unterstützung“ und „Freies Stehen“ entsprechen beispielsweise den WHO-Meilensteinen „standing with assistance“ and „standing alone“), wird vorliegend auf die Darstellung des in der Studie zusätzlich erhobenen Endpunktes „Motorische Meilensteine gemäß WHO“ verzichtet.

Für den Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME)“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung. Der Effekt kann als klinisch relevant eingeschätzt werden, da das Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$  liegt und wird in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate) vor: Ein signifikanter Unterschied besteht für Patienten mit einer Krankheitsdauer < 25 Monate, nicht jedoch für Patienten mit einer Krankheitsdauer ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-CHERISH zeigt sich, dass die Verbesserung beim Endpunkt HFMSE bis Tag 1410 (ca. 3,5 Jahre) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussage getroffen werden.

#### *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. Die Veränderung des RULM-Scores wird zu Tag 456 im Vergleich zur Baseline abgebildet.

Für den Endpunkt „Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung. Der Effekt kann als klinisch relevant eingeschätzt werden, da das Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt und wird in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer (< 25 Monate, ≥ 25 Monate bis < 44 Monate, ≥ 44 Monate) vor: Ein signifikanter Unterschied besteht für Patienten mit einer Krankheitsdauer < 25 Monate, nicht jedoch für Patienten mit einer Krankheitsdauer ≥ 25 Monate bis < 44 Monate und ≥ 44 Monate.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-CHERISH zeigt sich, dass die Verbesserung beim Endpunkt RULM bis Tag 1410 (ca. 3,5 Jahre) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussage getroffen werden.

#### *Krankheitsbezogene Hospitalisierungen*

Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von krankheitsbezogenen Hospitalisierungen dargestellt.

Die Erhebung des Endpunkts krankheitsbezogene Hospitalisierung sowie die Auswertung der Häufigkeit waren prädefiniert. Krankheitsbezogene Hospitalisierungen waren definiert als SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde. Die Einstufung eines SUEs als krankheitsbezogene Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee.

Für den Endpunkt „krankheitsbezogene Hospitalisierung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer BSC-Behandlung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der beobachtete Effekt zugunsten von Nusinersen maßgeblich auf die in diesem Endpunkt enthaltenen schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse (11 Ereignisse bei 84 Patienten im Nusinersen-Arm, 14 Ereignisse bei 42 Patienten im Scheininterventionsarm) zurückzuführen ist. Im Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Lebensqualität

##### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

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.

Der Gesamtscore der generischen Skala des PedsQL 4.0 beinhaltet den körperlichen, den emotionalen und den sozialen Bereich, sowie den Bereich Schule/Kindergarten. Da nur für den Gesamtscore vergleichende statistische Auswertungen vorliegen, wird nur dieser in der Nutzenbewertung dargestellt. Das Neuromuskuläre Modul 3.0 des PedsQL wurde entwickelt, um Dimensionen der Lebensqualität speziell für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren, einschließlich Kinder mit SMA, abzubilden. Das Modul beinhaltet 3 Dimensionen: neuromuskuläre Erkrankung, Kommunikation und Möglichkeiten der Familie. Es liegen nur für den Bereich neuromuskuläre Erkrankung verwertbare Daten vor, daher wird nur dieser in der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Veränderung des Gesamtscore der generischen Skala des PedsQL 4.0 und des Scores Neuromuskuläre Erkrankung des neuromuskulären Modul 3.0 des PedsQL wird zu Tag 456 im Vergleich zur Baseline abgebildet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

### Nebenwirkungen

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat in der Interventionsgruppe bei 93 % und in der Kontrollgruppe bei 100 % der Patienten auf. Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden in großem Umfang Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterhoben. Die Ergebnisse zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind daher nicht verwertbar. Auf Basis der in der Studie CHERISH aufgetretenen häufigen UEs und SUEs und deren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz wurden die spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen identifiziert. Für alle 3 Endpunkte zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen im Vergleich zu BSC.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 liegen für den Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC Auswertungen der direktvergleichenden Studie CHERISH sowie der Langzeitstudie SHINE-CHERISH vor.

In der Studie CHERISH traten keine Todesfälle auf. In den Morbiditätsendpunkten „Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME)“ und „Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)“ zeigen sich für Patienten mit einer Krankheitsdauer < 25 Monate statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen. Auf Basis der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-CHERISH ist die Verbesserung bei den beiden Endpunkten bis Tag 1410 (ca. 3,5 Jahre) nachhaltig. Für den Endpunkt „krankheitsbezogene Hospitalisierung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nusinersen im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt „Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die Ergebnisse der Subgruppen können nicht abschließend interpretiert werden. Bezüglich des Merkmals Krankheitsdauer ist davon auszugehen, dass, auch unter Berücksichtigung des kürzlich in Kraft getretenen Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziierte SMA, bei Patienten mit SMA Typ 2 eine frühzeitige Behandlung direkt nach Symptombeginn initiiert wird und die Subgruppe der Patienten mit einem Behandlungsbeginn bei einer Krankheitsdauer < 25 Monate dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entspricht. Zusammenfassend werden

die Effektmodifikationen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt jedoch für die Gesamtpopulation der Studie CHERISH (Patienten mit SMA Typ 2).

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt „PedsQL“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich für die spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen im Vergleich zu BSC. Insgesamt lassen sich jedoch für Nusinersen gegenüber BSC auf Basis der vorhandenen Daten zum Nebenwirkungsprofil keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich hauptsächlich positive Effekte für Nusinersen gegenüber BSC. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur sehr eingeschränkt beurteilbar sind. Die Effekte von Nusinersen im Vergleich zu BSC werden jedoch durch die vorhandenen Daten zum Nebenwirkungsprofil nicht infrage gestellt. Die positiven Effekte von Nusinersen in wichtigen Morbiditätsendpunkten werden als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Behandlung von Patienten mit SMA Typ 2 als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie CHERISH liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie CHERISH wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die verbleibenden, bewertungsrelevanten Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie CHERISH (siehe Studienbeschreibung) rechtfertigen jedoch in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit, so dass von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

#### c) Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen Auswertungen aus 3 Registerquellen vor: das Register SMARtCARE im deutschsprachigen Raum, das spanische Register CuidAME, sowie der italienische Teil des Registers ISMAR (länderübergreifendes Register aus Italien, Großbritannien und den USA). Alle 3 Register wurden oder werden vom pharmazeutischen Unternehmer finanziell unterstützt. Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich aus Daten zu 382 Patienten, die mit Nusinersen behandelt werden (davon gemäß Angabe des Unternehmers  $n = 375$  mit SMA Typ 3 und  $n = 7$  mit SMA Typ 4) und Daten zu 37 Patienten ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie (davon gemäß Angabe des Unternehmers  $n = 34$  mit SMA Typ 3 und  $n = 3$  mit SMA Typ 4) vor. Diese Daten stammen aus dem deutschen Teil des Registers SMARtCARE, dem italienischen Teil des Registers ISMAR und dem spanischen Register CuidAME. Die Daten zur Vergleichsgruppe stammen dabei ausschließlich aus Italien und Spanien. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich der 1-armigen Studie CS12 mit Nusinersen-Behandlung bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn und

der Studie Montes 2018<sup>3</sup> vor, einer gemeinsamen Analyse von 3 prospektiven natürlichen Verlaufsstudien in den USA, Italien und Großbritannien zu Patienten mit SMA Typ 3.

#### *Prüfung der Eignung der Registerdaten*

Da die genannten Registerquellen für die Registerstudie auch Daten heranziehen, die außerhalb des deutschen Versorgungskontextes generiert wurden, wäre es notwendig, aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard abgeleitete grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patienten zu beschreiben. Der pharmazeutische Unternehmer verwendet die Registerdaten aus Italien und Spanien, schließt jedoch die US-amerikanischen Daten für die Registerstudie aufgrund eines aus seiner Sicht abweichenden Versorgungsstandards aus. Das Vorgehen bleibt jedoch unklar, da der pharmazeutische Unternehmer keine grundsätzlichen Anforderungen an den Versorgungsstandard benennt bzw. nicht darlegt, welche Unterschiede im Versorgungsstandard in den jeweiligen Ländern im Vergleich zu Deutschland bestehen.

Darüber hinaus sind die beiden Patientenpopulationen der Registerstudie nicht ausreichend vergleichbar. Die Patienten in der Vergleichsgruppe sind deutlich jünger mit deutlich kürzerer Krankheitsdauer und zeigen über alle vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Charakteristika zu Studienbeginn hinweg einen deutlich besseren motorischen Zustand. Durch die deutlich unterschiedliche Ausgangslage bezüglich der motorischen Fähigkeiten der beiden Gruppen ist die Möglichkeit einer potenziellen Verbesserung im Beobachtungsverlauf in der Vergleichsgruppe verglichen mit der Gruppe der mit Nusinersen behandelten Patienten stark eingeschränkt.

Des Weiteren liegen für die herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Motorik (HFMSE, RULM und 6 Minuten-Gehtest) bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vor. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies in seiner schriftlichen Stellungnahme mit der erst seit Markteinführung von Nusinersen systematischen Erhebung der Registerdaten und legt dar, dass die zu Studienbeginn fehlenden Werte anhand der linearen Interpolation in den „mixed effects models“ und in zwei zusätzlichen Imputationsmethoden bei der Berechnung methodisch berücksichtigt seien. Es liegen jedoch keine Angaben zu fehlenden Werten im Verlauf der Beobachtung vor.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus den Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer (Follow-up Zeit) der beiden Patientenpopulationen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer nachgereicht, nach der die mit Nusinersen behandelten Patienten im Mittel ca. 410 Tage und die unbehandelten Patienten ca. 640 Tage nachbeobachtet wurden. Es bleibt jedoch unklar, ob die Angabe sich auf alle Patienten der jeweiligen Population oder nur auf einen Teil der Patientenpopulation bezieht.

#### *Prüfung der Eignung des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien*

Die Studienpopulation der Studie CS12 besteht aus einer selektiven Patientenpopulation, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die bereits Nusinersen in den Vorstudien vertragen und die Vorstudie nicht abgebrochen haben. Darüber hinaus wurden bei dem Vergleich nur 3 Confounder berücksichtigt, obgleich bei der Auswertung der Registerdaten seitens des pharmazeutischen Unternehmers weitere relevante Confounder in der Indikation SMA identifiziert worden sind. Bei dem vorgelegten Vergleich wurde auch der Versorgungskontext nicht thematisiert. Unklar bleibt beispielsweise, warum der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich Daten aus den USA zum natürlichen Verlauf der Erkrankung heranzieht,

---

<sup>3</sup> Montes et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. PLoS One 2018; 13(6): e0199657.

während er diese bei der oben beschriebenen Registerauswertung aufgrund fehlender Übertragbarkeit ausschließt.

Zusammenfassend sind die vorgelegten Daten aufgrund der großen Unsicherheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziierter SMA nicht geeignet und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Nusinersen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Nusinersen für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 eine relevante Therapieoption darstellen.

#### d) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen Daten der laufenden, offenen, 1-armige Studien NURTURE vor, sowie ein nicht adjustierter indirekter Vergleich einer Behandlung mit Nusinersen aus der Studie NURTURE gegenüber dem BSC-Arm aus der Studie ENDEAR. Bezüglich der Daten des nicht adjustierten indirekten Vergleichs verweist der pharmazeutische Unternehmer darüber hinaus auf die Anforderungen und die im Rahmen der Analyse und Bewertung eines Neugeborenencreenings auf 5q-assozierte SMA<sup>4</sup> vorgenommene Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns.

#### Studie NURTURE

In die Studie NURTURE werden 25 Kinder mit genetischem Nachweis einer 5q-assozierten SMA (davon 15 mit 2 SMN2-Genkopien und 10 mit 3 SMN2-Genkopien), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine klinischen Symptome der Erkrankung aufwiesen (präsymptomatische Patienten) mit Nusinersen behandelt. Bei der 1. Gabe von Nusinersen durften die Patienten nicht älter als 6 Wochen sein. Die Kinder erhielten an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion (Aufsättigung). Ab Studientag 183 erfolgt alle 4 Monate jeweils 1 Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren. Die Dosierung erfolgte bis knapp 2 Jahre nach Studienbeginn altersadjustiert und im Anschluss entsprechend der Fachinformation mit 12 mg. Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und UEs. Die Studie wird seit Mai 2015 in 15 Studienzentren in Australien, Deutschland, Italien, Katar, Taiwan, Türkei und den USA durchgeführt.

Die Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich einer präsymptomatischen Patientenpopulation (Studie NURTURE) mit einer Patientenpopulation mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (BSC-Arm der Studie ENDEAR) ist für die Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit 5q-assozierten SMA ebenfalls nicht relevant.

Da sich die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Evidenz für präsymptomatische Patienten auf Basis der Anzahl der SMN2-Genkopien unterscheidet, erfolgt eine Aufteilung in nachfolgende Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.

---

<sup>4</sup> IQWiG Abschlussbericht (S18-02): Neugeborenencreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie

#### d1) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien

##### *Übertragung der Ergebnisse der Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn auf präsymptomatische Patienten mit 2 SMN2-Genkopien*

Auf Basis der Studie ENDEAR wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit SMA Typ 1 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Statistisch signifikante Vorteile von erheblichem Ausmaß für Nusinersen gegenüber BSC zeigen sich darüber hinaus für Endpunkte der Morbidität nur bei Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).

Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen) der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patienten übertragen lässt. Hierfür wurden aus der Studie NURTURE ausschließlich Patienten mit 2 SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie ENDEAR ausschließlich Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.

Es wird von einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit zwischen den herangezogenen Patientenpopulationen ausgegangen, da davon auszugehen ist, dass die präsymptomatischen Patienten der Studie NURTURE mit 2 SMN2-Genkopien im natürlichen Krankheitsverlauf mehrheitlich eine SMA Typ 1 entwickeln<sup>2</sup>.

Im Beschluss werden die Ergebnisse von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten den Ergebnissen von Nusinersen bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn gegenübergestellt, um zu prüfen, ob die Ergebnisse der präsymptomatischen Nusinersengabe denen des frühsymptomatischen Therapiebeginns (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen) gleichen oder besser sind.

Es zeigt sich konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im Vergleich mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies stellt die Vorteile bei den Nutzenendpunkten jedoch nicht infrage.

Trotz der mit einem Evidenztransfer verbundenen großen Unsicherheiten kann dieser unter Berücksichtigung folgender spezieller Umstände für die Nutzenbewertung herangezogen werden: Die SMA ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert ist. Auch wenn sich keine eindeutige Prognose ableiten lässt, korreliert die Anzahl der SMN2-Kopien mit dem Schweregrad der Erkrankung. Präsymptomatische Patienten mit 2 SMN2-Genkopien entwickeln zu ca. 80% einen sehr schweren Krankheitsverlauf vom Typ 1<sup>2</sup>, mit einer Lebenserwartung von 1-2 Jahren ohne Therapie. Die gezeigten Vorteile eines präsymptomatischen Therapiebeginns bei Kindern mit 2 SMN2-Genkopien werden durch die nachweisliche Gefahr der Degeneration der Motoneuronen bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen und der Erkenntnis, dass bei bereits aufgetretener klinischer Symptomatik eine Therapie nur noch eingeschränkt erfolgreich ist, gestützt. Zudem handelt es sich bei Kleinkindern mit SMA um eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation.

Der aus der Studie ENDEAR abgeleitete erhebliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu BSC kann folglich auf präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.

Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patienten ergibt sich für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziierter SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

## d2) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien

### *Prüfung der Übertragung der Ergebnisse der Patienten mit SMA Typ 2 auf präsymptomatische Patienten mit 3 SMN2-Genkopien*

Analog zu dem Evidenztransfer für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien wurde geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit SMA Typ 2 der Studie CHERISH auf präsymptomatische Patienten übertragen lässt. Hierfür wurden aus der Studie NURTURE Patienten mit 3 SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie CHERISH überwiegend Patienten mit 3 SMN2-Genkopien (88% der Studienpopulation) eingeschlossen wurden. In der Studie CHERISH war die Krankheitsdauer in Terzilen (< 25, ≥ 25 bis < 44, ≥ 44 Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Innerhalb der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer < 25 Monaten zeigen sich für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität HFMSE und RULM zu Tag 456 (letzter vorliegender Erhebungszeitpunkt) für beide Endpunkte Vorteile für Nusinersen gegenüber BSC. Da die Teilpopulation mit der kürzesten Krankheitsdauer sich darüber hinaus für eine Gegenüberstellung mit präsymptomatischen Patienten besser eignet, wurde die Teilpopulation mit < 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.

Eine Übertragung von Evidenz auf Basis der vorliegenden Daten ist jedoch nicht sinnvoll möglich, da die Morbidität-Endpunkte HFMSE und RULM, für die in der Studie CHERISH für Patienten mit SMA Typ 2 statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen gezeigt werden, in der Studie NURTURE nicht bzw. erst bei Patienten erhoben wurden, die zum Erhebungszeitpunkt > 2 Jahre alt waren.

Bezugnehmend auf den Verweis zur Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Rahmen der Analyse und Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA<sup>4</sup> wurde diese für die vorliegende Fragestellung bezüglich des Nutzens eines präsymptomatischen Therapiebeginns für Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien geprüft. Im Ergebnis konnten die zur Verfügung gestellten Daten zu Kindern mit 3 SMN2-Kopien aufgrund zu geringer Fallzahlen für die Einschätzung nur ergänzend herangezogen werden, diese weisen jedoch in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Kinder mit 2 SMN2-Kopien und unterstützen die gezeigten Vorteile eines präsymptomatischen Therapiebeginns. Die Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts wurden seitens des G-BA im Beschluss vom 17. Dezember 2020 zur Aufnahme der 5q-assoziierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening herangezogen und berücksichtigt.

Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständigen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen Screening in Deutschland<sup>5</sup> betont, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die Behandlung mit Nusinersen bereits präsymptomatisch erfolge.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit 3 SMN2 Kopien davon auszugehen ist, dass diese im natürlichen Verlauf der Erkrankung mehrheitlich die klinische Symptomatik einer Typ 2 SMA (ca. 55%) bzw. einer Typ 1 SMA (ca. 15%) mit erhöhter Krankheitsschwere, schnellerem Krankheitsausbruch und schlechter Prognose entwickeln. Ein Teil der präsymptomatischen Kinder mit 3 SMN2-Kopien kann jedoch auch eine mildere Verlaufsform (Typ 3, ca. 30%) entwickeln, die Variabilität ist entsprechend größer als bei präsymptomatischen Kindern mit 2 SMN2-Kopien.

Trotz der auf Basis deskriptiver Darstellungen stark limitierten Evidenz und der damit verbundenen sehr großen Unsicherheiten können diese unter Berücksichtigung folgender spezieller Umstände ausnahmsweise für die Nutzenbewertung herangezogen werden: Die SMA ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert ist. Auch wenn sich keine eindeutige Prognose ableiten lässt, korreliert die Anzahl der SMN2-Kopien mit dem Schweregrad der Erkrankung. Präsymptomatische Patienten mit 3 SMN2-Genkopien entwickeln mehrheitlich (zu ca. 55%)

---

<sup>5</sup> Vill et al., 2021: Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis. PMID: 33789695

einen schweren Krankheitsverlauf vom Typ 2<sup>2</sup>, der ohne Therapie mit einer geringeren Lebenserwartung und schweren Einschränkungen der motorischen Funktionsfähigkeit einhergeht. Die gezeigten Anzeichen eines Vorteils einer präsymptomatischen Therapie bei Kindern mit 3 SMN2-Genkopien werden durch die nachweisliche Gefahr der Degeneration der Motoneuronen bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen und der Erkenntnis, dass bei bereits aufgetretener klinischer Symptomatik eine Therapie nur noch eingeschränkt erfolgreich ist, gestützt. Zudem handelt es sich bei Kleinkindern mit SMA um eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation.

Zusammengenommen liegen auf Basis der berücksichtigten Evidenz Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiierter SMA und 3 SMN2-Genkopien zu einer verbesserten Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen im Vergleich zum Krankheitsverlauf ohne medikamentöse Therapie führen kann. Die berücksichtigte Evidenz umfasst lediglich deskriptive Darstellungen und ist entsprechend stark limitiert, so dass keine Quantifizierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens möglich ist. Aufgrund der mit der starken Limitation der Evidenz verbundenen Unsicherheiten kann auch lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für Nusinersen zur Behandlung präsymptomatischer Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses zur Aufnahme der 5q-assoziierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening, der ergänzend herangezogenen Daten zu präsymptomatisch behandelten Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien, der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie dem zu erwartenden natürlichen Krankheitsverlauf der Patientenpopulation ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

### d3) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien

Für die Bewertung des Zusatznutzens von präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Nusinersen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Nusinersen für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 eine relevante Therapieoption darstellen.

## **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nusinersen (Spinraza) aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze. Spinraza wurde als Orphan Drug für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 6 Patientengruppen unterschieden:

- a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1
- b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2
- c) Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4
- d1) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien

d2) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien

d3) präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien

#### *Patientenpopulation a)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit 5q-SMA Typ 1 liegen Daten der RCT ENDEAR vor. In der Mortalität (Gesamtüberleben) und in den Morbiditätsendpunkten „Dauerhafte Beatmung“ und „Erreichen motorischer Meilensteine“ zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen für die Subgruppe Patienten mit einem Alter von  $\leq 12$  Wochen bei Symptombeginn (Mortalität) bzw. für die Subgruppe Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen (Morbiditätsendpunkte). Für den Endpunkt „motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND)“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Nusinersen.

Die Ergebnisse der Subgruppen können aufgrund fehlender Untersuchungen zu möglichen Abhängigkeiten und teilweiser sehr geringen Größe der Subgruppen, sowie unter Bezugnahme auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend interpretiert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die Gesamtpopulation der Studie ENDEAR (Patienten mit SMA Typ 1). Für den Endpunkt „Schwerwiegende respiratorische Ereignisse“ und den Endpunkt „Hospitalisierungen“ in der Kategorie Morbidität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der Kategorie der Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Kategorie der Nebenwirkungen liegen für Nusinersen gegenüber BSC insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ENDEAR und der Endpunkte Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE Subskala 2 und schwerwiegende respiratorische Ereignisse wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zu Studienbeginn vor.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC festgestellt.

#### *Patientenpopulation b)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit 5q-SMA Typ 2 liegen Daten der RCT CHERISH vor. Aufgrund verbleibender Unsicherheiten kann trotz Berücksichtigung der Studie nicht hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass in der Studie eine bestmögliche supportive Therapie entsprechend dem deutschen Versorgungskontext umgesetzt wurde.

In der Studie CHERISH traten keine Todesfälle auf. In den Morbiditätsendpunkten „Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME)“, „Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)“ zeigen sich für Patienten mit einer Krankheitsdauer  $< 25$  Monate statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen. Für den Endpunkt „krankheitsbezogene Hospitalisierung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nusinersen im Vergleich zu BSC. In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt „PedsQL“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigt sich für die spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen im Vergleich zu BSC. Insgesamt lassen sich jedoch für Nusinersen gegenüber

BSC auf Basis der vorhandenen Daten zum Nebenwirkungsprofil keine Vor- oder Nachteile ableiten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CHERISH und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Umsetzung von BSC in der Studie CHERISH rechtfertigen jedoch in der Gesamtschau eine Herabstufung der Aussagesicherheit.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC festgestellt.

#### *Patientenpopulation c)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit 5q-SMA Typ 3/4 liegen Auswertungen aus 3 Registerquellen und ein Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor.

Nach Prüfung der Eignung der Registerdaten können diese aufgrund von Unklarheiten bei der Berücksichtigung von Daten, die außerhalb des deutschen Versorgungskontextes generiert wurden, und bei den Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer, sowie aufgrund fehlender ausreichender Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und eines hohen Anteils bereits zu Studienbeginn fehlender Werte für patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung der Motorik, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Gleichfalls sind die Daten des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien aufgrund einer selektiven Patientenpopulation, einer nicht ausreichenden Berücksichtigung von relevanten Confoundern und einer fehlenden Berücksichtigung der Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Nusinersen kann für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 eine relevante Therapieoption darstellen.

#### *Patientenpopulation d1)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei präsymptomatischen Patienten liegen Daten der 1-armigen Studie NURTURE vor, sowie ein nicht adjustierter indirekter Vergleich einer Behandlung mit Nusinersen aus der Studie NURTURE gegenüber dem BSC-Arm aus der Studie ENDEAR.

Die Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich einer präsymptomatischen Patientenpopulation mit einer Patientenpopulation mit frühsymptomatischem Therapiebeginn ist für die Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit 5q-assoziierten SMA ebenfalls nicht relevant.

Auf Basis der Studie ENDEAR wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit SMA Typ 1 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq$  12 Wochen) der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patienten übertragen lässt. Hierfür wurden aus der Studie NURTURE ausschließlich Patienten mit 2 SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie ENDEAR ausschließlich Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.

Es zeigt sich konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im Vergleich mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Trotz der mit einem Evidenztransfer verbundenen großen Unsicherheiten kann dieser im vorliegenden speziellen Fall für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da berücksichtigt wird, dass präsymptomatische Patienten mit 2 SMN2-Genkopien zu ca. 80% einen sehr schweren Krankheitsverlauf vom Typ 1 entwickeln und die gezeigten Vorteile eines präsymptomatischen Therapiebeginns durch die nachweisliche Gefahr der Degeneration der Motoneurone bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen gestützt werden.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

#### *Patientenpopulation d2)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei präsymptomatischen Patienten liegen Daten der 1-armigen Studie NURTURE vor.

Analog zu dem Evidenztransfer für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien wurde geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit SMA Typ 2 der Studie CHERISH auf präsymptomatische Patienten übertragen lässt. Eine Übertragung von Evidenz auf Basis der vorliegenden Daten ist jedoch nicht sinnvoll möglich.

Unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses zur Aufnahme der 5q-assoziierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening, der ergänzend herangezogenen Daten zu präsymptomatisch behandelten Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien, der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen-Screening in Deutschland, sowie dem zu erwartenden natürlichen Krankheitsverlauf der Patientenpopulation liegen Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiertem SMA und 3 SMN2-Genkopien zu einer verbesserten Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen im Vergleich zum Krankheitsverlauf ohne medikamentöse Therapie führt.

Trotz der auf Basis deskriptiver Darstellungen stark limitierten Evidenz und der damit verbundenen sehr großen Unsicherheiten können diese im vorliegenden speziellen Fall für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da berücksichtigt wird, dass präsymptomatische Patienten mit 3 SMN2-Genkopien mehrheitlich (zu ca. 55%) einen schweren Krankheitsverlauf vom Typ 2 entwickeln und die gezeigten Vorteile eines präsymptomatischen Therapiebeginns durch die nachweisliche Gefahr der Degeneration der Motoneurone bis zum Auftreten von ersten klinischen Symptomen gestützt werden.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

#### *Patientenpopulation d3)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportiv-Care (BSC) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nusinersen kann für präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien eine relevante Therapieoption darstellen.

## 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).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Verfahren bezüglich der Untergrenze und Obergrenze im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren geringfügig höher. Die Patientengruppe mit infantiler SMA ist im Vergleich vor allem aufgrund der berücksichtigten inzidenten Patienten aus den Vorjahren, die im aktuellen Betrachtungsjahr noch leben, größer. Die Angaben sind u.a. aufgrund der Kombination einer ermittelten Prävalenzrate mit einer kumulierten Inzidenz mit Unsicherheiten behaftet. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der ausgewiesenen Prävalenzrate für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn, insbesondere für SMA Typ 2 und SMA Typ 3, da in der zugrundeliegenden Studie Patienten ohne Nachweis einer Mutation des SMN1-Gens aus der Berechnung ausgeschlossen wurden und unklar bleibt, ob diese Patienten ggf. ebenfalls der Zielpopulation zugerechnet werden könnten.

Eine verlässliche Angabe zur Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA ist derzeit nicht möglich. Dies wird nachfolgend begründet:

Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>6</sup> könnte bezogen auf die Gesamtpopulation an SMA Patienten in Deutschland ein Anhaltspunkt für die Anzahl der präsymptomatischen Patienten abgeleitet werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da davon auszugehen ist, dass bisher nur sehr wenige präsymptomatische Patienten in Deutschland identifiziert wurden. Eine Diagnose vor Symptombeginn wurde wahrscheinlich vorwiegend aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt und hat entsprechend nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation der SMA Patienten in Deutschland erfasst. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patienten, die vor Symptombeginn diagnostiziert werden, zukünftig ändert, da die SMA in Deutschland im Jahr 2021 in das allgemeine Neugeborenen-Screening eingeführt wurde.

Da davon auszugehen ist, dass das Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte SMA einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der in Deutschland präsymptomatisch diagnostizierten Patienten, im Sinne einer erwarteten Zunahme, hat, wird im vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA verzichtet.

## 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: 16. Februar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nusinersen soll nur durch in der Therapie von Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie bzw. für Neurologie erfolgen. Da Nusinersen zur intrathekalen Anwendung bestimmt ist, sollte die Behandlung nur

---

<sup>6</sup> Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020

durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Es sollte eine molekulargenetische Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des SMN1-Gens inklusive Bestimmung der SMN2-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

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.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nusinersen	1 ILO	92.473,94 €	1,77 €	5.280,63 €	87.191,54 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Akürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

#### 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

Unterschiede 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.

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.

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/Patient pro Jahr	Kosten/Patient pro Jahr
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6,5	Nicht quantifizierbar
Folgejahre	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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nusinersen beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nusinersen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 2021 übermittelt.

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 sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	20. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. April 2021 21. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken