



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Nusinersen

Vom 20. Mai 2021

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>2</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3.	Bürokratiekosten .....	29
4.	Verfahrensablauf .....	29
5.	Beschluss .....	31
6.	Anhang.....	47
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>58</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	58
2.	Bewertungsentscheidung .....	58
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>59</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	60
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	64
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	65
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	65
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	66
5.1	Stellungnahme der Biogen GmbH .....	66
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	117
5.3	Stellungnahme der Novartis Gene Therapies EU Ltd. ....	122
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V.....	133
5.5	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie .....	141
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. ....	154
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	168
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>182</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	182

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

---

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

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen 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-Abepravovec 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-Abepravovec 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 zum einen 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-assozierte 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 Morbiditätspunkten werden als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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-armige 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

---

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

den Vergleich Daten aus den USA zum natürlichen Verlauf der Erkrankung heranzieht, 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 Neugeborenen Screenings 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

---

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

1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.

#### 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 12, 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-assoziiertes 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-assoziiertes 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 SMA4 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 22, 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-assoziierter 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-assozierten 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 vorgetragene(n) 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-assozierten 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
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			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg

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

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Nusinersen in der Fassung des Beschlusses vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 05.02.2018 B1), zuletzt geändert am 16. Mai 2019, werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nusinersen wie folgt ergänzt:**

## Nusinersen

Beschluss vom: 20. Mai 2021  
In Kraft getreten am: 20. Mai 2021  
BAnz AT 24.06.2021 B6

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

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### a) Patienten mit 5q-assoziierter 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.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

RCT-Studie ENDEAR: Nusinersen vs. BSC

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑↑	Vorteile beim Erreichen motorischer Meilensteine und bei der dauerhaften Beatmung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Nebenwirkungen	n. b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-114) und dem Addendum (A21-43), sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Gesamt-überleben	80	n. e. 13 (16)	41	n. e. [23,1; n. b.] 16 (39)	0,37 [0,18; 0,77]; 0,008 AD = 23 %
Effektmodifikation zum Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn					
≤ 12 Wochen	72	n. e. 10 (14)	32	n. e. [13,6; n. b.] 14 (44)	0,26 [0,12; 0,59] 0,001
> 12 Wochen	8	30,6 [0,9; n. b.] 3 (38)	9	n. e. [23,1; n. b.] 2 (22)	3,28 [0,50; 21,37] 0,215
Gesamt <sup>c</sup>	Interaktion:				0,021

## Morbidität

Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>d</sup>	80	n. e. [36,3; n. b.] 31 (39)	41	22,6 [13,6; 31,3] 28 (68)	0,53 [0,32; 0,89]; 0,017 AD = 29%
Dauerhafte Beatmung	80	n. e. 18 (22)	41	n. e. [22,6; n. b.] 13 (32)	0,66 [0,32; 1,37]; 0,269
Effektmodifikation zum Endpunkt Dauerhafte Beatmung durch das Merkmal Krankheitsdauer					
≤ 12 Wochen	34	n. e. 3 (9)	18	n. e. [15,0; n. b.] 6 (33)	0,12 [0,03; 0,52] 0,005
> 12 Wochen	46	n. e. [36,3; n. b.] 15 (33)	23	27,1 [19,1; n. b.] 7 (30)	1,17 [0,47; 2,89] 0,739
Gesamt <sup>c</sup>	Interaktion:				0,004

Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>		
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE - Subskala 2) <sup>e</sup>	80	26,1 [25,1; 29,1] 49 (61)	41	n. e. 8 (20)	3,22 [1,50; 6,90]; 0,003  AD = 41%		
Effektmodifikation zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine durch das Merkmal Krankheitsdauer							
≤ 12 Wochen	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)	18	n. e. 2 (11)	9,03 [2,09; 39,04] 0,003		
> 12 Wochen	46	43,1 [25,1; 57,1] 22 (48)	23	n. e. [10,1; n. b.] 6 (26)	1,53 [0,62; 3,78] 0,362		
Gesamt <sup>c</sup>			Interaktion:		0,004		
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]  Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]  Anzahl Ereignisse	Rate Ratio [95 %- KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>		
Schwer- wiegende respiratorische Ereignisse <sup>g</sup>	80	4,41 [3,43; 5,66] 238	41	5,43 [3,80; 7,77] 117	0,81 [0,53; 1,25]; 0,346 <sup>f</sup>		
Hospitalisierung en <sup>h</sup>	80	4,33 [3,61; 5,19] 264	41	5,70 [4,39; 7,41] 119	0,76 [0,55; 1,05]; 0,097		
	N <sup>i</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zum Tag 394 MW <sup>k</sup> (SE)	N <sup>i</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zum Tag 394 MW <sup>k</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
motorische Funktionsfähig- keit (CHOP INTEND) <sup>l</sup>	26	27,3 (7,9)	13,55 (1,59)	11	29,0 (7,9)	-10,90 (2,53)	2,45 [1,82; 3,07]; < 0,001  AD = 24,45 Hedges' g: 2,91 [1,92; 3,91]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	80	2,40 [1,3; 3,1] 77 (96)	41	1,6 [0,9; 3,1] 40 (98)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	80	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	41	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	80	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	41	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Regression mit Behandlung und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variablen</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Bei Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte für den Interaktionstest mit einer Cox-Regression berechnet</p> <p>d. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung <math>\geq 16</math> Stunden pro Tag durchgehend für <math>&gt; 21</math> Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie</p> <p>e. prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) 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 (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten)</p> <p>f. Negativ-Binomialregression mit Behandlung, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variable</p> <p>g. Zusammenfassung aus SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden</p> <p>h. Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung aufgrund von Symptomen nach Dosierung / Scheinintervention unter BSC, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff wie Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen) erfasst.</p> <p>i. negative Binomialregression mit Behandlung und Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als unabhängige Variablen</p> <p>j. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>k. Lineare Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn</p> <p>l. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>m. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</p>					

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; BSC: Best supportive Care; CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

RCT-Studie CHERISH: Nusinersen vs. BSC

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile in der motorischen Funktion (HFMSE und RULM) und bei krankheitsbedingten Hospitalisierungen basierend auf SUE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	n. b.	- Nachteile bei spezifischen UE, aber insgesamt liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:  
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

### Mortalität

Endpunkt	- Nusinersen <sup>a</sup>		- BSC <sup>a</sup>		- Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	-	-	-	-	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Gesamt-mortalität	84	0 (0)	42	0 (0)	-

## Morbidität

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>			BSC <sup>a</sup>			Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup> Anzahl Ereignisse		N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup> Anzahl Ereignisse		Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse <sup>d</sup>	84	0,11 [0,05; 0,22] 11		42	0,25 [0,11; 0,55] 14		0,43 [0,15; 1,25]; 0,123
Krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs <sup>e</sup>	84	0,11 [0,06; 0,21] 11		42	0,28 [0,14; 0,54] 16		0,39 [0,15; 0,97]; 0,043
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME) <sup>h</sup>	84	22,4 (8,3)	3,9 (0,5)	42	19,9 (7,2)	-1,0 (0,7)	4,92 [3,29; 6,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,56; 1,34]
Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM) <sup>h</sup>	84	19,4 (6,2)	4,2 (0,4)	42	18,4 (5,7)	0,5 (0,5)	3,68 [2,39; 4,98]; < 0,001 Hedges' g: 0,67 [0,29; 1,06]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>			BSC <sup>a</sup>			Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
PedsQL 4.0 (Patientenbeurteilung) <sup>i</sup> <sup>h</sup> .							
Gesamtscore	21	60,6 (12,0)	4,5 (4,0)	8	69,3 (15,1)	-2,3 (6,3)	6,79 [-7,97; 21,54]; 0,384

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>			BSC <sup>a</sup>			Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
PedsQL 3.0 (Patientenbeurteilung) <sup>h</sup>							
Neuromuskuläre Erkrankung	21	75,0 (13,4)	-2,2 (4,4)	8	69,0 (18,9)	0,8 (7,1)	-3,01 [-19,99; 13,97]; 0,734

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>		BSC <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	84	78 (93)	42	42 (100)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	84	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	42	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	-
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	84	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	42	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>	-
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse, PT</b>					
Erbrechen	84	24 (29)	42	5 (12)	2,40 [0,99; 5,84]; 0,037 <sup>k</sup>
Kopfschmerzen	84	24 (29)	42	3 (7)	4,00 [1,28; 12,53]; 0,006 <sup>k</sup>
Rückenschmerzen	84	21 (25)	42	0 (0)	21,75 [1,35; 350,55] < 0,001 <sup>k</sup>

- a. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, so dass verbleibende Unsicherheiten bezüglich einer adäquaten Umsetzung von BSC bestehen
- b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c. negative Binomialregression mit Behandlung und Alter nach Studienbeginn als unabhängige Variablen
- d. Zusammenfassung aus SUEs, die in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden
- e. SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde; Einstufung einer krankheitsbezogenen Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee
- f. Anzahl Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren
- g. Adjustierte Mittelwertänderungen wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Studienbeginn und Wert zum Studienbeginn adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Studienbeginn sowie Wert zum Studienbeginn durchgeführt. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
- h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Motorik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- i. ausgefüllt von Patienten  $\geq 5$  Jahre
- j. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)
- k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994)

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA: Kovarianzanalyse; HFMS: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar



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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten mit 5q-SMA Typ 1 und 2 SMN2-Genkopien
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten mit 5q-SMA Typ 1 und 2 SMN2-Genkopien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

Gegenüberstellung: Studie NURTURE (offene, einarmige Studie mit präsymptomatischen SMA-Patienten, Patienten mit 2 SMN2-Genkopien) versus Interventionsarm aus der RCT-Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn, [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen])

Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen Studie NURTURE (präsymptomatisch, 2 SMN2- Genkopien)		Nusinersen Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen])	
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
<b>Morbidität</b>				
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>b</sup>	15	– 0 (0)	34	n. e. 6 (18)
dauerhafte Beatmung	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE- Subskala 2) <sup>c</sup>	15	k. A. <sup>d</sup> 15 (100)	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)
<b>Nebenwirkungen</b>				
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>			
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>			
<p>a. Anzahl der Patienten in der Auswertung</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für &gt; 21 Tage bei Abwesenheit von akuten, reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie</p> <p>c. prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) 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 (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).</p> <p>d. Nach 26 Wochen (Tag 183) lag der Anteil der Patienten mit Ereignis bei 100 %, sodass die mediane Zeit bis zum Ereignis ≤ 26 Wochen ist.</p> <p>e. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums).</p> <p>Abkürzungen: BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SMN: Survival of Motor Neuron; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Morbidität	↑	Anzeichen für verbesserte Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses zur Aufnahme der 5q-assozierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening und des Stellungnahmeverfahrens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es liegen keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p>		

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1  
ca. 130 – 300 Patienten
- b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und  
c) Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4  
ca. 880 – 900 Patienten
- d) Präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA  
Keine Angabe möglich

## 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 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.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen	261 574,62 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Folgejahre	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

d) Präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Nusinersen  
(Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie)**

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Nusinersen in der Fassung des Beschlusses vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 05.02.2018 B1), zuletzt geändert am 16. Mai 2019, werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nusinersen wie folgt ergänzt:

**Nusinersen**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>a</sup>

a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

RCT-Studie ENDEAR: Nusinersen vs. BSC

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑ ↑	Vorteile beim Erreichen motorischer Meilensteine und bei der dauerhaften Beatmung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Mortalität

Endpunkt Merkmal – Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Gesamtüberleben	80	n. e. 13 (16)	41	n. e. [23,1; n. b.] 16 (39)	0,37 [0,18; 0,77]; 0,008 AD = 23 %

Effektmodifikation zum Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn

≤ 12 Wochen	72	n. e. 10 (14)	32	n. e. [13,6; n. b.] 14 (44)	0,26 [0,12; 0,59] 0,001
> 12 Wochen	8	30,6 [0,9; n. b.] 3 (38)	9	n. e. [23,1; n. b.] 2 (22)	3,28 [0,50; 21,37] 0,215
Gesamt <sup>c</sup>				Interaktion:	0,021

Morbidität

Endpunkt Merkmal – Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>d</sup>	80	n. e. [36,3; n. b.] 31 (39)	41	22,6 [13,6; 31,3] 28 (68)	0,53 [0,32; 0,89]; 0,017 AD = 29%

<sup>a</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-114) und dem Addendum (A21-43), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt Merkmal - Subgruppe	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>		
Dauerhafte Beatmung	80	n. e. 18 (22)	41	n. e. [22,6; n. b.] 13 (32)	0,66 [0,32; 1,37]; 0,269		
Effektmodifikation zum Endpunkt Dauerhafte Beatmung durch das Merkmal Krankheitsdauer							
≤ 12 Wochen	34	n. e. 3 (9)	18	n. e. [15,0; n. b.] 6 (33)	0,12 [0,03; 0,52] 0,005		
> 12 Wochen	46	n. e. [36,3; n. b.] 15 (33)	23	27,1 [19,1; n. b.] 7 (30)	1,17 [0,47; 2,89] 0,739		
Gesamt <sup>c</sup>	Interaktion:				0,004		
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2) <sup>e</sup>	80	26,1 [25,1; 29,1] 49 (61)	41	n. e. 8 (20)	3,22 [1,50; 6,90]; 0,003 AD = 41%		
Effektmodifikation zum Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine durch das Merkmal Krankheitsdauer							
≤ 12 Wochen	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)	18	n. e. 2 (11)	9,03 [2,09; 39,04] 0,003		
> 12 Wochen	46	43,1 [25,1; 57,1] 22 (48)	23	n. e. [10,1; n. b.] 6 (26)	1,53 [0,62; 3,78] 0,362		
Gesamt <sup>c</sup>	Interaktion:				0,004		
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] Anzahl Ereignisse		N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] Anzahl Ereignisse		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse <sup>g</sup>	80	4,41 [3,43; 5,66] 238	41	5,43 [3,80; 7,77] 117	0,81 [0,53; 1,25]; 0,346 <sup>f</sup>		
Hospitalisierungen <sup>h</sup>	80	4,33 [3,61; 5,19] 264	41	5,70 [4,39; 7,41] 119	0,76 [0,55; 1,05] <sup>i</sup> ; 0,097		
	N <sup>j</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 394 MW <sup>k</sup> (SE)	N <sup>j</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 394 MW <sup>k</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND) <sup>l</sup>	26	27,3 (7,9)	13,55 (1,59)	11	29,0 (7,9)	-10,90 (2,53)	2,45 [1,82; 3,07]; < 0,001 AD = 24,45 Hedges' g: 2,91 [1,92; 3,91]

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	80	2,40 [1,3; 3,1] 77 (96)	41	1,6 [0,9; 3,1] 40 (98)	-



Endpunkt	Nusinersen		BSC		Nusinersen vs. BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	80	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	41	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	–
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	80	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	41	keine verwertbaren Daten <sup>m</sup>	–

- a Cox-Proportional-Hazards-Regression mit Behandlung und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variablen
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Bei Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte für den Interaktionstest mit einer Cox-Regression berechnet
- d kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung  $\geq$  16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie
- e prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) 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 (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten)
- f Negativ-Binomialregression mit Behandlung, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variable
- g Zusammenfassung aus SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden
- h Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung aufgrund von Symptomen nach Dosierung/Scheinintervention unter BSC, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff wie Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen) erfasst.
- i negative Binomialregression mit Behandlung und Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als unabhängige Variablen
- j Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren
- k Lineare Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn
- l Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- m hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; BSC: Best supportive Care; CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2

RCT-Studie CHERISH: Nusinersen vs. BSC

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile in der motorischen Funktion (HFMSE und RULM) und bei krankheitsbedingten Hospitalisierungen basierend auf SUE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine relevanten Unterschiede



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	n. b.	Nachteile bei spezifischen UE, aber insgesamt liegen keine bewertbaren Daten vor

## Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

## Mortalität

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>		BSC <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Gesamtmortalität	84	0 (0)	42	0 (0)	–

## Morbidität

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>		BSC <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup> Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>c</sup> Anzahl Ereignisse	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse <sup>d</sup>	84	0,11 [0,05; 0,22] 11	42	0,25 [0,11; 0,55] 14	0,43 [0,15; 1,25]; 0,123
Krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs <sup>e</sup>	84	0,11 [0,06; 0,21] 11	42	0,28 [0,14; 0,54] 16	0,39 [0,15; 0,97]; 0,043

Endpunkt	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn	Änderung zum Tag 456	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn	Änderung zum Tag 456	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
		MW (SD)	MW <sup>g</sup> (SE)		MW (SD)	MW <sup>g</sup> (SE)	
Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME) <sup>h</sup>	84	22,4 (8,3)	3,9 (0,5)	42	19,9 (7,2)	–1,0 (0,7)	4,92 [3,29; 6,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,56; 1,34]
Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM) <sup>h</sup>	84	19,4 (6,2)	4,2 (0,4)	42	18,4 (5,7)	0,5 (0,5)	3,68 [2,39; 4,98]; < 0,001 Hedges' g: 0,67 [0,29; 1,06]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	N <sup>f</sup>	Nusinersen <sup>a</sup>		N <sup>f</sup>	BSC <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)		Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>g</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
PedsQL 4.0 (Patientenbeurteilung) <sup>h, i</sup>							
Gesamtscore	21	60,6 (12,0)	4,5 (4,0)	8	69,3 (15,1)	–2,3 (6,3)	6,79 [–7,97; 21,54]; 0,384
PedsQL 3.0 (Patientenbeurteilung) <sup>h</sup>							
Neuromuskuläre Erkrankung	21	75,0 (13,4)	–2,2 (4,4)	8	69,0 (18,9)	0,8 (7,1)	–3,01 [–19,99; 13,97]; 0,734





## Nebenwirkungen

Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>		BSC <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. BSC <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	84	78 (93)	42	42 (100)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	84	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>	42	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>	–
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	84	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>	42	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>	–
Spezifische unerwünschte Ereignisse, PT					
Erbrechen	84	24 (29)	42	5 (12)	2,40 [0,99; 5,84]; 0,037 <sup>k</sup>
Kopfschmerzen	84	24 (29)	42	3 (7)	4,00 [1,28; 12,53]; 0,006 <sup>k</sup>
Rückenschmerzen	84	21 (25)	42	0 (0)	21,75 [1,35; 350,55] < 0,001 <sup>k</sup>

- a Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, so dass verbleibende Unsicherheiten bezüglich einer adäquaten Umsetzung von BSC bestehen
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c negative Binomialregression mit Behandlung und Alter nach Studienbeginn als unabhängige Variablen
- d Zusammenfassung aus SUEs, die in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden
- e SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde; Einstufung einer krankheitsbezogenen Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee
- f Anzahl Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren
- g Adjustierte Mittelwertänderungen wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Studienbeginn und Wert zum Studienbeginn adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Studienbeginn sowie Wert zum Studienbeginn durchgeführt. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.
- h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Motorik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- i ausgefüllt von Patienten  $\geq 5$  Jahre
- j hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)
- k eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994)

### Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA: Kovarianzanalyse; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten mit 5q-SMA Typ 1 und 2 SMN2-Genkopien
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten mit 5q-SMA Typ 1 und 2 SMN2-Genkopien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

Gegenüberstellung: Studie NURTURE (offene, einarmige Studie mit präsymptomatischen SMA-Patienten, Patienten mit 2 SMN2-Genkopien) versus Interventionsarm aus der RCT-Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn, [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen])

Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen Studie NURTURE (präsymptomatisch, 2 SMN2-Genkopien)		Nusinersen Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen])	
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
<b>Morbidität</b>				
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>b</sup>	15	– 0 (0)	34	n. e. 6 (18)
dauerhafte Beatmung	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2) <sup>c</sup>	15	k. A. <sup>d</sup> 15 (100)	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)



Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen Studie NURTURE (präsymptomatisch, 2 SMN2-Genkopien)		Nusinersen Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen))	
	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)

Nebenwirkungen

SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>

- a Anzahl der Patienten in der Auswertung
- b kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten, reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie
- c prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) 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 (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).
- d Nach 26 Wochen (Tag 183) lag der Anteil der Patienten mit Ereignis bei 100 %, sodass die mediane Zeit bis zum Ereignis ≤ 26 Wochen ist.
- e hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums).

Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SMN: Survival of Motor Neuron; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Morbidität	†	Anzeichen für verbesserte Entwicklung hinsichtlich des Erreichens von motorischen Meilensteinen unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses zur Aufnahme der 5q-assoziierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening und des Stellungnahmeverfahrens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- † †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡ ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 †↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1  
ca. 130 bis 300 Patienten
- b) Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und
- c) Patienten mit 5q-SMA Typ 3/4  
ca. 880 bis 900 Patienten
- d) Präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA  
Keine Angabe möglich

### 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) erfahrene 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 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.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

#### a) Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich





Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar	

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar	

d) Präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar	

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Nusinersen eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. April 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Ger



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.  
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-614)

#### **Modul 1**

(PDF 958,90 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 467,88 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 1,23 MB)

#### **Modul 4A.1**

(PDF 11,40 MB)

#### **Modul 4A.1 Anhang 4-G**

(PDF 233,19 MB)

#### **Modul 4A.2**

(PDF 16,54 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/>

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Ger

**Modul 4A.2 Anhang 4-G Teil 1**

(PDF 38.21 MB)

**Modul 4A.2 Anhang 4-G Teil 2**

(PDF 1180.63 MB)

**Modul 4A.3**

(PDF 3.65 MB)

**Modul 4A.3 Anhang 4-G**

(PDF 1.73 MB)

**Modul 4A.4**

(PDF 10.11 MB)

**Modul 4A.4 Anhang 4-G**

(PDF 539.66 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 846.21 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nusinersen (Spinraza®)

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

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Stand der Information: August 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.22 MB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
  - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nusinersen - 2020-12-01-D-614*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/>

01.03.2021 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	22.03.2021
Roche Pharma AG	11.03.2021
Novartis Gene Therapies EU Ltd.	17.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.	19.03.2021
Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Prof. Müller-Felber, LMU München	19.03.2021
Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V., Prof. Dr. Kirschner, Prof. Dr. Schara-Schmidt, Dr. Ziegler	21.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Biogen GmbH</b>						
Patel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gleißner, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmid, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schneller, Fr. Dr. (Smartstep)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Sturm, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fecker, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.</b>						
Hagenacker, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Walter, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V., Prof. Dr. Kirschner, Prof. Dr. Schara-Schmidt, Dr. Ziegler</b>						
Schara-Schmidt, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Kirschner, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH**

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Nusinersen (Spinraza®)
Stellungnahme von	Biogen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal rezessiv vererbte Nervenerkrankung und stellt bis zur Einführung von Nusinersen die häufigste monogenetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern dar [1]. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Abbau von Motorneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Charakteristisch bei infantilem Krankheitsbeginn ist die Unfähigkeit, motorische Entwicklungs-Meilensteine zu erreichen, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen. Bei spätem Krankheitsbeginn ist die kontinuierliche Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten bis zur vollkommenen Lähmung charakteristisch für den Verlauf der SMA.</p> <p>Die seltene Erkrankung der 5q-assoziierten SMA wird in zwei Subtypen aufgeteilt: die infantile SMA und später einsetzende SMA: <i>„Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation. Allerdings werden im Rahmen verbesserter unterstützender Maßnahmen sowie der Entwicklung spezifischer Therapieoptionen Überlappungen zwischen verschiedenen Typen beobachtet. Die verschiedenen SMA-Typen sind daher eher als Kontinuum denn als klar voneinander abgrenzbare Typen anzusehen. Im Anwendungsgebiet lassen sich dennoch Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (infantile SMA, SMA Typ 1) von denen mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typen 2, 3 und 4) gut abgrenzen. [2](Seite 3)</i></p> <p>Nusinersen ist ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid (ASO). ASOs modulieren die Expressionen von Genen. Dies stellt eine krankheitsmodifizierende Behandlungsmethode dar, die unter anderem bei progressiven neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden kann.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nusinersen beeinflusst die Proteinsynthese des homologen Survival of Motor Neuron 2-Gens (<i>SMN2</i>), wodurch mehr funktionales SMN-Protein in voller Länge hergestellt wird. Es greift also modifizierend in den Krankheitsmechanismus ein, indem es die Menge des fehlenden SMN-Proteins erhöht. Patienten, die Nusinersen erhielten, zeigten eine stetige Verbesserung der motorischen Funktionen und eine Verlängerung des Überlebens [3; 4].</p> <p>Spinraza® ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) und besitzt einen "orphan drug"-Status (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999). Zum 1. Juli 2017 wurde das Präparat auf den deutschen Markt eingeführt.</p> <p>Für Nusinersen wurde ein für seltene Erkrankungen sehr umfangreiches Studienprogramm mit fünf Studien mit 369 Patienten durchgeführt. Darunter waren zwei randomisierte doppelblinde, scheininterventionskontrollierte klinische Phase III-Studien, die die klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Nusinersen belegen.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung werden u. a. die Ergebnisse dieser beiden pivotalen Phase-III Studien ENDEAR (121 Patienten mit infantiler SMA) und CHERISH (126 Patienten mit später einsetzender SMA) präsentiert. Die Daten zur später einsetzenden SMA wurden zudem noch durch weitere Quellen gestützt, nämlich anhand von Registerdaten von 409 Patienten und einem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte bei 26 Patienten. Alle verfügbaren Daten weisen in die gleiche Richtung und zeigen über alle Patientenpopulationen einen signifikanten, zuvor nicht erreichten Behandlungseffekt von Nusinersen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die beiden dargestellten RCT-Studien wurden vom G-BA im Erstverfahren mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 vollumfänglich akzeptiert:</p> <p>Der G-BA stellte einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit Typ 1 SMA auf Basis der ENDEAR-Studie fest. Für Patienten mit Typ 2 SMA bewertet der G-BA auf Basis der CHERISH-Studie den Zusatznutzen als beträchtlich und bestätigt damit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Am 01.03.2021 ist im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Nusinersen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht worden (IQWiG Bericht Nr. 1062). Darin wurden nur die Daten für die infantile SMA (ENDEAR-Studie) anerkannt und berücksichtigt. Alle weiteren Daten aus der CHERISH-Studie, den Registern und dem indirekten Vergleich wurden nicht berücksichtigt und daher auch nicht weiter durch das IQWiG bewertet und kommentiert.</p> <p>Biogen kann somit nur auf diese Ablehnungsgründe eingehen. Biogen nimmt mit der vorliegenden Stellungnahme zu folgenden in der Nutzenbewertung angesprochenen Punkten Stellung:</p> <p><b>Infantile SMA: ENDEAR-Studie</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Subgruppeneffekte ohne Aussagekraft</li><li>2. Berücksichtigung der CHOP INTEND Ergebnisse mit erheblichem Zusatznutzen</li></ol> <p><b>Später einsetzende SMA: CHERISH-Studie</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>3. Notwendige Anerkennung der CHERISH-Studie</li></ol>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. CHERISH-Studie: längere Gabe von Nusinersen bestätigt das Sicherheitsprofil</p> <p><b>Später einsetzende SMA: Registerdaten</b></p> <p>5. Umsetzung der prä-spezifizierten Confounder</p> <p>6. Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen im Kontext von versorgungsnahen Daten</p> <p>7. Umgang mit fehlenden Werten in versorgungsnahen Daten</p> <p>8. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>8a: Daten aus den 3 Registern</p> <p>8b: Daten zu SMARtCARE</p> <p>9. Deckeneffekte („ceiling effects“) bei den patientenrelevanten Erhebungsinstrumenten Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) und Revised Upper Limb Module (RULM)</p> <p><b>Präsymptomatische SMA: NURTURE-Studie</b></p> <p>10. Ableitung des Zusatznutzens aus dem Evidenztransfer von ENDEAR-Daten auf die Patienten mit präsymptomatisch behandelter SMA aus der Studie NURTURE</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8  S. 45/46, Tabelle 16	<p><b>Zu 1.</b></p> <p><b>Infantile SMA – ENDEAR-Studie: Subgruppeneffekte ohne Aussagekraft</b></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG geht auf die Effektmodifikation der Merkmale Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, dauerhafte Beatmung und dem Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2) ein. Basierend auf den Subgruppen Alter bei Symptombeginn und der Krankheitsdauer diskutiert das IQWiG einen Subgruppeneffekt für Patienten mit Symptombeginn und Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Effekt hinsichtlich der Krankheitsdauer bei dem Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung ist in beiden Subgruppen gleichgerichtet (≤ 12 Wochen: 0,16; 95%-KI [0,06; 0,44] p &lt; 0,001 versus &gt; 12 Wochen: 0,82; 95%-KI [0,43; 1,55] p = 0,535) (siehe Tabelle 16 IQWiG Nutzenbewertung) [2]. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in der Gruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer von &gt; 12 Wochen kann nicht als das Fehlen eines Behandlungseffektes gewertet werden. Die Stichprobengröße ist mit 34 und 46 Patienten unter Nusinersen gegenüber 18 und 23 Patienten unter BSC nicht hinreichend gepowert, um für einzelne Subgruppen signifikante Ergebnisse zu erzeugen, zumal die Subgruppe ≤ 12 Wochen ca. 6-mal so groß gewesen ist im Vergleich zur Gruppe ≥ 12 Wochen. Auch im Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine (HINE</p>	<p>Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 zeigen sich im Vergleich von Nusinersen mit BSC anhand der Daten der direktvergleichenden Studie ENDEAR sowie der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR 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 ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn (Mortalität) bzw. für die Subgruppe Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (Morbiditätsendpunkte).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subskala 2) zeigten sich in der Subgruppe Krankheitsdauer gleichgerichtete Effekte.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es gibt numerisch gleichgerichtete Effekte bei einem Therapiebeginn &gt; 12 Wochen Krankheitsdauer– ein Subgruppeneffekt kann nicht abgeleitet werden.</p>	<p>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 <math>\leq 12</math> Wochen dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entspricht. Bei dem Merkmal Alter bei Symptombeginn (<math>\leq 12</math> Wochen / <math>&gt; 12</math> 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 <math>&gt; 12</math> Wochen, welche nur 8 von insgesamt 80 (Nusinersenarm) bzw. 9 von insgesamt 32 (BSC-Arm) Patienten umfasst, sowie der geringen Anzahl an aufgetretenen Ereignissen.</p> <p>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).</p>



Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36	<p><b>Zu 2</b></p> <p><b>Infantile SMA – ENDEAR-Studie: Berücksichtigung der CHOP INTEND Ergebnisse mit erheblichem Zusatznutzen</b></p> <p>Anmerkung: Die Augenscheinvalidität des prä-definierten Responsekriterium (Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte) sei aufgrund der höheren Komplexität der Skala des CHOP INTEND im Vergleich zur HINE Subskala 2 nicht gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Test wurde von einem Expertengremium entworfen [5] und im Bewertungsprozess der EMA als ‚validiert‘ bestätigt (EPAR S. 48) [6]. Der CHOP INTEND wurde als Teil einer multizentrischen natürlichen Verlaufsstudie 2011 validiert und spiegelt die Schwere der Erkrankung wider. Der CHOP INTEND und das Alter oder die Beatmungspflichtigkeit korrelierten hierbei bei Patienten mit infantiler SMA signifikant. Patienten, die eine Beatmung benötigten, erreichen einen signifikant niedrigeren Score als Patienten, die keine Beatmung benötigten [5]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Verbesserung um</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 4 Punkte als klinisch relevant angesehen. Eine Erhöhung von <math>\geq 4</math> Punkten im Gesamtscore befindet sich außerhalb des Bereichs der Testvariabilität [7; 8].</p> <p>Im Hinblick auf eine Augenscheinvalidität des Instruments verweist Biogen auf die Tatsache, dass für die spezifische Indikation keine Selektion relevanter Items auf Basis von Patientenratings im Rahmen der Instrumentenentwicklung möglich ist. Um eine Inhaltsvalidität des CHOP INTEND dennoch sicher zu stellen, wurden relevante Items im Rahmen eines dreistufigen Prozesses von einem Expertenpanel in der spezifischen Indikation identifiziert [8]. Der daraus resultierende CHOP INTEND reflektiert den klinischen Zustand des Patienten [5] und die Progression der Erkrankung [7] und kann als ein valides und reliables Messinstrument in der vorliegenden Indikation angesehen werden.</p> <p>Zudem ist gemäß IQWiG-Methoden bei nicht hinreichender Validierung einer minimal clinically important difference (MCID) innerhalb eines Testinstruments auch der Hedges' g als adäquates Mittel zur Messung einer klinischen Relevanz geeignet. [9]</p> <p>Biogen legte im Dossier Daten zum Hedges' g vor. Sie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie:</p> <p>Patienten unter BSC zeigen eine Verschlechterung im Mittel um -11,32 Punkte (SD: 9,371) wohingegen Patienten mit Nusinersen-Behandlung eine Zunahme von 13,73 Punkten (SD: 8,004) zeigen. Daraus ergibt sich ein Delta von 25,05 Punkten. Dies entspricht im Hinblick auf dem Gesamtscore von 64 Punkten einen Unterschied von 39 % zwischen BSC-Therapierten und Nusinersen-Therapierten.</p>	<p>Studienbeginn (Unterschied &gt; 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Hedges' g beträgt 2,91 und liegt mit einem KI von [1,917; 3,906] weit über der akzeptierten Irrelevanzschwelle von 0,2. Zudem zeigen die Daten aus der Langzeitbeobachtung der Patienten in der SHINE-ENDEAR eine Verbesserung auch bei den Patienten, die erst in der SHINE-Phase mit Nusinersen behandelt wurden.</p> <p>Das IQWiG schlussfolgerte selbst auf S. 37 der Nutzenbewertung, dass die Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND in die gleiche Richtung wie die herangezogenen Ergebnisse der HINE-Subskala 2 weisen.</p> <p>Die Hedges' g-Ergebnisse werden auch durch den G-BA in seiner 1. Bewertung 2017 ergänzend herangezogen und die Validität des Testinstruments als gegeben angesehen (G-BA Tragenden Gründen 2017 auf S. 6) [10]: <i>Die Ergebnisse des HINE und des CHOP INTEND (Erreichen motorischer Meilensteine) werden als signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Morbidität durch die Behandlung mit Nusinersen gewertet, wobei die Aussagekraft der Erhebungsinstrumente aufgrund fehlender finaler Validierung herabgestuft ist.</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Neben den Ergebnissen zur HINE-Subskala 2 müssen auch die Ergebnisse des CHOP INTEND, die ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen belegen, für die Patienten mit infantiler SMA berücksichtigt werden.</p>	<p>vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt, wird der Unterschied als relevanter Effekt interpretiert.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10/56	<p><b>Zu 3.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – CHERISH-Studie: Notwendige Anerkennung der CHERISH-Studie</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die CHERISH-Studie wurde aufgrund eines fehlenden Nachweises für eine adäquate Umsetzung von BSC gemäß dem Versorgungsstandard in Deutschland und der nicht zulassungskonformen Behandlung mit Nusinersen in der Nutzenbewertung nicht anerkannt. Das IQWiG sieht in der CHERISH-Studie keine konkreten Vorgaben zur Anwendung von supportiven Therapien z. B. in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich, zu Impfungen oder zur Physiotherapie. Ferner moniert das IQWiG, dass Angaben dazu, in welchem Umfang in der Studie CHERISH eine Versorgung mit supportiven Therapien erfolgte und ob diese in beiden Behandlungsarmen vergleichbar waren, fehlen. Zudem fehle die Darstellung dieser Ergebnisse im Dossier.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zulassungsstudie CHERISH ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei Patienten mit später einsetzender SMA. Unter den insgesamt 24 Zentren befanden sich 2 klinische Studienzentren in Deutschland und der Anteil der Patienten aus Deutschland betrug 10 %. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Nordamerika (56 %) und Europa (33 % Europa), 75 %, waren kaukasischer Abstammung.</p>	<p>Bei der Studie CHERISH ergeben sich zum einen Unsicherheiten aus dem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsintervall, da die Patienten im Interventionsarm im Studienverlauf nur 3 statt 4 Aufwärtigungsdosen Nusinersen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten erhielten. 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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA beurteilt die CHERISH-Studie in der Zusatznutzenbewertung 2017 als niedrig verzerrt und zieht die Ergebnisse zur Bewertung des beträchtlichen Zusatznutzens der Nusinersen-Behandlung für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 heran.</p> <p>Zusammengefasst begründen folgende Ergebnisse der CHERISH-Studie den Zusatznutzen von Nusinersen:</p> <p><u>Morbidität: Motorik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder,</li> <li>• Verkürzte Zeit bis zum HFMSE-Responder,</li> <li>• Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline,</li> <li>• Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO,</li> <li>• Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,</li> </ul> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Gesamtscore PedsQL 4.0, Neuromuskuläre Erkrankung PedsQL 3.0),</li> <li>• Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung),</li> </ul>	<p>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.</p> <p>Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der CHERISH-Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zudem durch die Verlängerungsstudie SHINE-CHERISH untermauert. Wird die Therapie – aufgrund des RCT-Studiendesigns der CHERISH-Studie innerhalb der SHINE-Phase erst später begonnen, zeigt die Behandlung mit Nusinersen ebenso einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund von signifikanten Vorteilen gemessen anhand des HFMS und RULM und geringen Raten an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen.</p> <p>Aufgrund des randomisierten Studiendesigns der CHERISH-Studie ist eine Verzerrung auf der Ebene der supportiven Maßnahmen als niedrig einzustufen. Die Verblindung war stets gegeben, so schreibt das IQWiG selbst auf S. 55: <i>Hinsichtlich der Gruppeneinteilung waren alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern und das behandelnde Studienpersonal verblindet. Für die Gabe der Studienmedikation wurde speziell dafür vorgesehenes Studienpersonal eingesetzt. Dieses war nicht verblindet. Die Behandlung fand in einem separaten Raum zur Sicherstellung der Verblindung in Abwesenheit von Eltern und des behandelnden Studienpersonals statt. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Neben der Studienbehandlung sollten jeweils supportive Maßnahmen nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals eingesetzt werden.</i></p> <p>Betrachtet man zu Studienbeginn die supportiven Maßnahmen wie Physiotherapie, erhielten dies 92 % der Patienten (90 % im BSC-Arm und 93 % im Nusinersen-Arm, siehe Modul 4A.2, S. 194). Im CSR der Studie CHERISH ist konkret festgehalten, dass jegliche notwendigen Maßnahmen im gesamten Studienverlauf</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt werden konnten: <i>Allowed Therapies: Throughout the study, Investigators or designated licensed physicians involved in the study could have prescribed concomitant medications or treatments deemed necessary for AEs or to provide adequate supportive care.</i> (CSR S. 46)</p> <p>Auf einen Rollstuhl angewiesen sind im BSC-Arm zu Studienbeginn 69 %, im Vergleich zu 76 % Nusinersen-therapierten Patienten (ITT-Population). Berechnet man einen p-Wert für einen Gruppenunterschied dieser beiden unterstützenden Maßnahmen, ergeben sich für physiotherapeutische Anwendungen ein p-Wert von 0,6013 und bei der Abhängigkeit von einem Rollstuhl 0,5191 (siehe Tabelle 1). Demnach liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.</p> <p>Angaben für die Patientenpopulation Typ 2 und Typ 3 finden sich in nachfolgender Tabelle 1. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p>Tabelle 1: CHERISH: Möglichkeit physiotherapeutischer Maßnahmen oder anderer supportiver Maßnahmen zu Baseline</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika zu Baseline</th> <th colspan="2">ITT</th> <th colspan="2">Typ 2</th> <th colspan="2">Typ 3</th> </tr> <tr> <th>BSC</th> <th>Nusinersen</th> <th>BSC</th> <th>Nusinersen</th> <th>BSC</th> <th>Nusinersen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Physiotherapie</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>38 (90)</td> <td>78 (93)</td> <td>28 (88)</td> <td>68 (92)</td> <td>10 (100)</td> <td>10 (100)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,6013<sup>a</sup> 0,6552<sup>b</sup></td> <td colspan="2">0,5097<sup>a</sup> 0,6161<sup>b</sup></td> <td colspan="2">NA<sup>a</sup> NA<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Rollstuhl</b></td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>29 (69)</td> <td>64 (76)</td> <td>21 (66)</td> <td>56 (76)</td> <td>8 (80)</td> <td>8 (80)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,5191<sup>a</sup> 0,3984<sup>b</sup></td> <td colspan="2">0,4075<sup>a</sup> 0,3443<sup>b</sup></td> <td colspan="2">1,0000<sup>a</sup> 1,0000<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="7">                     a: Chi-Quadrat-Test                      b: Exakter Fisher-Test                      NA: not available                 </td> </tr> </tbody> </table> <p>Unterstützende Behandlungen im Hinblick auf den respiratorischen und gastrointestinalen Bereich zeigen sich ebenfalls in den Baselinecharakteristika der Studienbehandlung. Lediglich ein Patient erhielt zu Studienbeginn eine mechanische Atemunterstützung (CSR CHERISH-Studie, S. 163). Konkret erfolgte positiver Atemwegedruck auf zwei Druckstufen (Bilevel positive airway pressure) bei diesem Nusinersen-Patienten. Es zeigt sich somit, dass diese Patientenpopulation nicht, wie häufig Patienten mit infantiler SMA, auf</p>	Charakteristika zu Baseline	ITT		Typ 2		Typ 3		BSC	Nusinersen	BSC	Nusinersen	BSC	Nusinersen	<b>Physiotherapie</b>							n (%)	38 (90)	78 (93)	28 (88)	68 (92)	10 (100)	10 (100)	p-Wert	0,6013 <sup>a</sup> 0,6552 <sup>b</sup>		0,5097 <sup>a</sup> 0,6161 <sup>b</sup>		NA <sup>a</sup> NA <sup>b</sup>		<b>Rollstuhl</b>							n (%)	29 (69)	64 (76)	21 (66)	56 (76)	8 (80)	8 (80)	p-Wert	0,5191 <sup>a</sup> 0,3984 <sup>b</sup>		0,4075 <sup>a</sup> 0,3443 <sup>b</sup>		1,0000 <sup>a</sup> 1,0000 <sup>b</sup>		a: Chi-Quadrat-Test b: Exakter Fisher-Test NA: not available							
Charakteristika zu Baseline	ITT		Typ 2		Typ 3																																																											
	BSC	Nusinersen	BSC	Nusinersen	BSC	Nusinersen																																																										
<b>Physiotherapie</b>																																																																
n (%)	38 (90)	78 (93)	28 (88)	68 (92)	10 (100)	10 (100)																																																										
p-Wert	0,6013 <sup>a</sup> 0,6552 <sup>b</sup>		0,5097 <sup>a</sup> 0,6161 <sup>b</sup>		NA <sup>a</sup> NA <sup>b</sup>																																																											
<b>Rollstuhl</b>																																																																
n (%)	29 (69)	64 (76)	21 (66)	56 (76)	8 (80)	8 (80)																																																										
p-Wert	0,5191 <sup>a</sup> 0,3984 <sup>b</sup>		0,4075 <sup>a</sup> 0,3443 <sup>b</sup>		1,0000 <sup>a</sup> 1,0000 <sup>b</sup>																																																											
a: Chi-Quadrat-Test b: Exakter Fisher-Test NA: not available																																																																



Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>atemunterstützende Maßnahmen angewiesen waren. Post-hoc trug Biogen dem Auftreten schwerwiegender respiratorischer Ereignisse Rechnung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen BSC-Therapierten und Nusinersen-Therapierten mit einem HR von 0,42 und einem 95 %-KI [0,160; 1,098] sowie einem p-Wert von 0,0767.</p> <p>Diese Daten werden durch die vorgelegten Registerdaten unterstützt. Auch hier zeigt sich schon zu Baseline, dass die Patienten mit später einsetzender SMA nicht in hohem Maße von respiratorischer Unterstützung oder Ernährungsinterventionen abhängig sind. Den Unterlagen der Universität Genua als durchführende Organisation für die statistischen Analysen der Registerdaten ist zu entnehmen (S. 7 ff.) (Daten liegen dem Dossier anhand der Quelle Nr. 46, University of Genoa_2020), dass lediglich 6,28 % der mit Nusinersen behandelten Patienten mit später einsetzender SMA eine nicht-invasive Beatmung benötigen. Die Studiendaten spiegeln daher den aus den Registerdaten abgeleiteten Versorgungskontext wider.</p> <p>In der international verwendeten Leitlinie von Finkel et al. (2018), die sowohl in USA als auch in Europa breiten Einsatz findet und die Registerbetreiber Prof. Mercuri aus Italien, Vertretern in den Arbeitsgruppen aus Spanien und Prof. Kirschner aus Deutschland als (Co)-Autoren mitgewirkt haben, wird für Patienten, die sitzen können, die Unterstützung mit mechanischer Insufflation-Exsufflation oder nicht-invasiver mechanischer Beatmung (non-invasive positive pressure ventilation (NIV)) empfohlen [11]. Die genannten Autoren sind zudem Prüfärzte der Nusinersen-Studien. Dies unterstützt die weitgehende, einheitliche Versorgung der Patienten mit SMA. Die Leitlinie (2018) führt ebenfalls aus, dass</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Notwendigkeit einer Tracheotomie seltener als bei Patienten ohne die Fähigkeit des Sitzens gegeben ist, aber bei einigen schwachen Patienten eine Bilevel-NIV unzureichend sein kann oder fehlschlägt. Diese Empfehlung beruht auf der nach Studiendurchführung aktualisierten Leitlinie aus dem Jahr 2018. Es findet sich aber auch in der Leitlinie aus dem Jahr 2007 ein Konsens bezüglich atemunterstützender Maßnahmen [12], die auch in der CHERISH-Studie berücksichtigt wurden.</p> <p>Fazit:</p> <p>Eine Verzerrung über die supportiven Maßnahmen und damit eine nicht korrekt umgesetzte zVT in Form von BSC ist aus der CHERISH-Studie <b>nicht</b> abzuleiten. Die zugrunde liegenden Leitlinien und die Ausgangslage in der Studienpopulation sind im Einklang. BSC war in beiden Armen gleichverteilt als Möglichkeit der unterstützenden Therapie. Die Studie CHERISH und ihre Ergebnisse, die einen beträchtlichen Zusatznutzen belegen, sind im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S. 57	<p><b>Zu 4.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – CHERISH-Studie: Längere Gabe von Nusinersen bestätigt das Sicherheitsprofil</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erachtet die Beurteilung der Nebenwirkungen – insbesondere die durch die intrathekale Applikation verursachten Nebenwirkungen – als nicht</p>	<p>Bei der Studie CHERISH ergeben sich zum einen Unsicherheiten aus dem von der Fachinformation</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sinnvoll, da insgesamt lediglich 4 Dosen Nusinersen statt 6 Dosen unter der zulassungskonformen Anwendung innerhalb der CHERISH-Studie verabreicht wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der SHINE-CHERISH-Studie mit einer Beobachtungsdauer von 2,8 Jahren und einer mittleren Verabreichung von 10 Dosen Nusinersen (Min: 4, Max: 11) widersprechen dieser Auffassung. Sie zeigen keine Auffälligkeiten nach Umstellung der Dosierung auf die zulassungskonforme Anwendung. Bei weniger als 10 % der Patienten traten unerwünschte Ergebnisse im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion auf, nämlich Kopfschmerzen, Rückenschmerzen oder Erbrechen. Die damit einhergehenden Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigen sich bei 21 % versus 8 % der früher therapierten (schon in RCT-Phase der CHERISH-Studie), bzw. später mit Nusinersen therapierten Patienten (Dosierung erst in SHINE-Phase). Innerhalb der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigten sich bei 66 vs. 45 % der Patienten moderaten oder schweren Ereignisse. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten nicht auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass kein Patient in der SHINE-CHERISH die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion abgebrochen hat. In der RCT-Phase der CHERISH-Studie traten ebenfalls keinerlei Therapieabbrüche auf.</p> <p>Diese Daten werden in der Veröffentlichung von Chiriboga et al. (2020) [13] dargestellt. Die Autoren schlussfolgern, dass das Sicherheitsprofil von Nusinersen günstig ist bei Patienten mit einer Nusinersen-Behandlung von bis zu 4,8 Jahren</p>	<p>abweichenden Dosierungsintervall, da die Patienten im Interventionsarm im Studienverlauf nur 3 statt 4 Aufwärtigungsdosen Nusinersen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten erhielten.</p> <p>Zum anderen bestehen Unsicherheiten bezüglich der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (es wird auf die obigen Ausführungen des G-BA zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen).</p> <p>Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>(Tabelle 2). Es wurde keine Veränderung im Sicherheitsprofil in der Verlängerung innerhalb der SHINE-Studie festgestellt.</p> <p>Tabelle 2: CHERISH-Studie: UE mit einer Inzidenz von <math>\geq 20\%</math> bei SHINE-CHERISH (Daten vom MMDR-Tag 1 (Gabe der Initialdosen sowie Erhaltungsdosen, Modified Maintenance Dosing regimen, MMDR))</p> <table border="1" data-bbox="288 762 1350 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 762 651 938">Patienten mit Ereignis, n (%)</th> <th data-bbox="651 762 1001 938">Nusinersen in CHERISH und SHINE N = 81</th> <th data-bbox="1001 762 1350 938">Nusinersen in SHINE (Kontrollgruppe in CHERISH) N = 42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 938 651 991">Pyrexie</td> <td data-bbox="651 938 1001 991">26 (32)</td> <td data-bbox="1001 938 1350 991">16 (38)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 991 651 1043">Muskelkontraktur</td> <td data-bbox="651 991 1001 1043">24 (30)</td> <td data-bbox="1001 991 1350 1043">11 (26)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1043 651 1096">Erbrechen</td> <td data-bbox="651 1043 1001 1096">23 (28)</td> <td data-bbox="1001 1043 1350 1096">12 (29)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1096 651 1149">Skoliose</td> <td data-bbox="651 1096 1001 1149">21 (26)</td> <td data-bbox="1001 1096 1350 1149">13 (31)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1149 651 1201">Nasopharyngitis</td> <td data-bbox="651 1149 1001 1201">17 (21)</td> <td data-bbox="1001 1149 1350 1201">6 (14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1201 651 1254">Rückenschmerzen</td> <td data-bbox="651 1201 1001 1254">16 (20)</td> <td data-bbox="1001 1201 1350 1254">6 (14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1254 651 1307">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="651 1254 1001 1307">15 (19)</td> <td data-bbox="1001 1254 1350 1307">10 (24)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1307 651 1342">Husten</td> <td data-bbox="651 1307 1001 1342">13 (16)</td> <td data-bbox="1001 1307 1350 1342">9 (21)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="288 1361 719 1388">Quelle: Chiriboga et al. 2020 [13]</p>	Patienten mit Ereignis, n (%)	Nusinersen in CHERISH und SHINE N = 81	Nusinersen in SHINE (Kontrollgruppe in CHERISH) N = 42	Pyrexie	26 (32)	16 (38)	Muskelkontraktur	24 (30)	11 (26)	Erbrechen	23 (28)	12 (29)	Skoliose	21 (26)	13 (31)	Nasopharyngitis	17 (21)	6 (14)	Rückenschmerzen	16 (20)	6 (14)	Kopfschmerzen	15 (19)	10 (24)	Husten	13 (16)	9 (21)	
Patienten mit Ereignis, n (%)	Nusinersen in CHERISH und SHINE N = 81	Nusinersen in SHINE (Kontrollgruppe in CHERISH) N = 42																											
Pyrexie	26 (32)	16 (38)																											
Muskelkontraktur	24 (30)	11 (26)																											
Erbrechen	23 (28)	12 (29)																											
Skoliose	21 (26)	13 (31)																											
Nasopharyngitis	17 (21)	6 (14)																											
Rückenschmerzen	16 (20)	6 (14)																											
Kopfschmerzen	15 (19)	10 (24)																											
Husten	13 (16)	9 (21)																											

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in höheren Dosierungen von 28 mg Nusinersen intrathekal treten weiterhin keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Von 6 Patienten mit später einsetzender SMA (Alter 2 – 15 Jahre) im Teil A der DOVOTE-Studie zeigten 4 Patienten die Lumbalpunktion (LP)-bedingte UEs Kopfschmerzen, Kopfschmerz im Zusammenhang mit einem Verfahren, Schmerzen im Zusammenhang mit dem Verfahren, Erbrechen, Schüttelfrost, Appetitverlust oder Paresthesie [14].</p> <p>Der G-BA bezieht in seiner Erstbewertung 2017 die Ergebnisse der CHERISH-Studie für eine Bewertung des Zusatznutzen heran und sagt konkret: <i>Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen.[10]</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Aus den hier vorgelegten Daten geht hervor, dass auch über eine längere Gabe von Nusinersen (über die SHINE-Studie) keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken aufgetreten sind. Eine Bewertung der Studienergebnisse ist trotz Abweichung der Studiendosierung zur finalen Dosierung gemäß Fachinformation durchzuführen.</p>	
S.10 S. 64	<p><b>Zu 5.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – Registerdaten: Umsetzung der prä-definierten Confounder</b></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG akzeptiert die vorgelegten Auswertungen der Registerdaten nicht. Die Ausführungen des IQWiG zur präspezifizierten Confounder-Berücksichtigung sind hierbei eingeschränkt nachvollziehbar (S. 64): <i>Der pU beschreibt, dass relevante Confounder gemäß der Literatur und zwei unabhängigen Experten ausgewählt wurden. Allerdings wurden zum einen nicht alle so identifizierten relevanten Confounder bei der Analyse berücksichtigt, zum anderen wurde ein weiterer nicht a priori identifizierter Confounder ergänzt.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG konkretisiert leider nicht, welche Confounder seiner Meinung nach weggelassen wurden und welcher hinzugekommen sei. Daher ist dieser Kommentar des IQWiG nur schwer zu adressieren.</p> <p>Die gemäß statistischem Analyseplan (SAP) prä-spezifizierten 9 Confounder sind auf S. 37 unter dem Kapitel 16 des SAPs „<i>Set of covariates as potential confounders</i>“ genannt: (1) Alter bei Symptombeginn, (2) Geschlecht, (3) Anzahl der SMN2-Kopien, (4) motorische Funktion, (5) Krankheitsdauer, (6) Register, (7) Alter zu Baseline und (8) Baseline Score-Werte. Der 9. Confounder „Alter bei Behandlungsstart“ entspricht dem Alter zu Baseline (Baseline bei BSC-therapierten Patienten entspricht dem ersten verfügbaren Visit nach Markteinführung von Nusinersen im jeweiligen Land. Bei Nusinersen-therapierten Patienten entspricht Baseline dem Tag des Behandlungsbeginns) und stellt demnach ein Duplikat dar. Damit könnte der Anschein erweckt werden, dass die Berücksichtigung eines Confounders fehlt. Dies stellt höchstens eine Unschärfe im SAP dar, kompromittiert aber nicht die Analysen.</p>	<p>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-armige Studie CS12 mit Nusinersen-</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Konkret wurden in den Analysen berücksichtigt: Tabelle 2: Berücksichtige Confounder in der Analyse</p> <table border="1" data-bbox="293 676 1346 1193"> <thead> <tr> <th>Confounder</th> <th>Übersetzung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>onset</td> <td>Alter bei Symptombeginn</td> </tr> <tr> <td>sex</td> <td>Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>ambulatory status</td> <td>Motorische Funktion</td> </tr> <tr> <td>disease duration</td> <td>Krankheitsdauer</td> </tr> <tr> <td>SMN2 copy numbers</td> <td>SMN2-Kopienanzahl</td> </tr> <tr> <td>age at baseline = age at treatment</td> <td>Alter zu Baseline</td> </tr> <tr> <td>registry</td> <td>Register</td> </tr> <tr> <td>Baseline RULM/HFMSE/6MWT score</td> <td>Baseline Score-Werte</td> </tr> </tbody> </table> <p>HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM = Revised Upper Limb Module; SMN2 = Survival Motor Neuron; 6MWT = 6-Minuten-Gehtest</p> <p>Die Confounder wurden durch zwei Experten und durch eine ergänzende Literatursuche prä-spezifiziert. Es zeigt sich auch in den statistischen Modellen, dass nur wenige Confounder einen signifikanten Effekt zeigen, beispielsweise</p>	Confounder	Übersetzung	onset	Alter bei Symptombeginn	sex	Geschlecht	ambulatory status	Motorische Funktion	disease duration	Krankheitsdauer	SMN2 copy numbers	SMN2-Kopienanzahl	age at baseline = age at treatment	Alter zu Baseline	registry	Register	Baseline RULM/HFMSE/6MWT score	Baseline Score-Werte	<p>Behandlung bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn und der Studie Montes 2018<sup>1</sup> vor, einer gemeinsamen Analyse von 3 prospektiven natürlichen Verlaufsstudien in den USA, Italien und Großbritannien zu Patienten mit SMA Typ 3.</p> <p>Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (es wird auf die nachfolgenden Ausführungen des G-BA zur Bewertung der vorgelegten Evidenz für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 verwiesen). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>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</p>
Confounder	Übersetzung																			
onset	Alter bei Symptombeginn																			
sex	Geschlecht																			
ambulatory status	Motorische Funktion																			
disease duration	Krankheitsdauer																			
SMN2 copy numbers	SMN2-Kopienanzahl																			
age at baseline = age at treatment	Alter zu Baseline																			
registry	Register																			
Baseline RULM/HFMSE/6MWT score	Baseline Score-Werte																			

<sup>1</sup> Montes et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. PLoS One 2018; 13(6): e0199657.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigt sich beim HFMSE bei Typ 3 SMA-Patienten lediglich bei den Confoundern „motorische Funktion“ und „Score-Wert zu Baseline“ ein signifikanter p-Wert. Diese Daten liegen dem Dossier anhand der Quelle Nr. 46 (University of Genoa_2020) bei.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Mehrheit der Patienten im Register entschied sich nach Markteinführung von Nusinersen für eine Therapie mit Nusinersen. Dies verringerte die Stichprobengröße der vergleichbaren unbehandelten Gruppe. Trotzdem sind die signifikanten Ergebnisse über alle drei Endpunkte hinweg bemerkenswert und unterscheiden sich von den Erwartungen, die bei natürlichem Fortschreiten der Erkrankung zu erwarten wären. Alle prä-spezifizierten Confounder wurden berücksichtigt und es zeigen sich signifikante Effekte zugunsten von Nusinersen in den vorgelegten versorgungsnahen Daten. Es wurde in der Analyse kein zusätzlicher Confounder eingefügt. Die Daten sind vollumfänglich zu berücksichtigen.</p>	<p>5q-SMA Typ 3 / 4 eine relevante Therapieoption darstellen.</p>
S. 10	<p><b>Zu 6.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – Registerdaten: Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen im Kontext von versorgungsnahen Daten</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus: <i>Die Vergleichsgruppe ist bezüglich des Nachweises einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten erheblich benachteiligt. Dies ist zum</i></p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen des G-BA zur Bewertung der vorgelegten Evidenz für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 verwiesen.</p>



Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>einen bedingt durch eine deutlich unterschiedliche Ausgangslage bezüglich der motorischen Fähigkeiten der beiden Gruppen, zum anderen durch die deutlich kürzere Beobachtungsdauer der Vergleichsgruppe. [2]</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Behandlungsziel bei SMA Typ 3-Patienten und adulten Patienten mit SMA ist das Aufhalten der Krankheitsprogression und dem damit einhergehenden stetigen Verlust an motorischer Funktion [15]. Unterschiedliche Ausgangsniveaus wurden mit entsprechenden statistischen Methoden in den Analysen anhand des <i>mixed effects models</i> und dem Einbeziehen des Confounders „Baseline Score-Werte“ berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der SMA-Erkrankung wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die innerhalb der Register Werte aufwiesen. Es wurde – wie im SAP definiert – auf Daten bis zu 2 Jahren in der Vergangenheit zurückgegriffen.</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass keine Daten zur Beobachtungsdauer angegeben sind, was hiermit ergänzt wird (Tabelle 3 und Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 3: Beobachtungsdauer der behandelten und nicht-behandelten Patienten, alle Patienten</p> <table border="1" data-bbox="286 1232 1352 1366"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Behandelte Patienten</b></th> <th><b>Nicht-behandelte Patienten</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td><b>N = 382</b></td> <td><b>N = 37</b></td> </tr> </tbody> </table>		<b>Behandelte Patienten</b>	<b>Nicht-behandelte Patienten</b>		<b>N = 382</b>	<b>N = 37</b>	<p>Die beiden Patientenpopulationen der Registerstudie sind 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.</p> <p>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</p>
	<b>Behandelte Patienten</b>	<b>Nicht-behandelte Patienten</b>						
	<b>N = 382</b>	<b>N = 37</b>						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1" data-bbox="286 529 1352 801"> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>410,90 Tage (± 163,54)</td> <td>640,97 Tage (± 315,33)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>403 Tage (154 – 930)</td> <td>568 Tage (177 – 1462)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>6,65 (± 4,61)</td> <td>5,65 (± 3,6)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 29)</td> <td>4 (3 – 23)</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 868 1352 932">Tabelle 4: Beobachtungsdauer der behandelten und nicht-behandelten Typ 3 SMA-Patienten</p> <table border="1" data-bbox="286 938 1352 1343"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Behandelte Patienten</b> <b>N = 375</b></th> <th><b>Nicht-behandelte Patienten</b> <b>N = 34</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>412,66 Tage (± 164,12)</td> <td>649,97 Tage (± 328,48)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>405 Tage (154 – 930)</td> <td>567,5 Tage (177 – 1462)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>6,65 (± 4,62)</td> <td>5,68 (± 3,88)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 29)</td> <td>4,5 (3 – 23)</td> </tr> </tbody> </table>		<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	410,90 Tage (± 163,54)	640,97 Tage (± 315,33)	<b>Medianes Follow-up</b>	403 Tage (154 – 930)	568 Tage (177 – 1462)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,65 (± 4,61)	5,65 (± 3,6)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)		<b>Behandelte Patienten</b> <b>N = 375</b>	<b>Nicht-behandelte Patienten</b> <b>N = 34</b>	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	412,66 Tage (± 164,12)	649,97 Tage (± 328,48)	<b>Medianes Follow-up</b>	405 Tage (154 – 930)	567,5 Tage (177 – 1462)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,65 (± 4,62)	5,68 (± 3,88)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4,5 (3 – 23)	<p data-bbox="1375 529 2087 593">Population oder nur auf einen Teil der Patientenpopulation bezieht.</p> <p data-bbox="1375 632 2087 829">Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p data-bbox="1375 868 2087 1098">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.</p>
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	410,90 Tage (± 163,54)	640,97 Tage (± 315,33)																												
<b>Medianes Follow-up</b>	403 Tage (154 – 930)	568 Tage (177 – 1462)																												
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,65 (± 4,61)	5,65 (± 3,6)																												
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)																												
	<b>Behandelte Patienten</b> <b>N = 375</b>	<b>Nicht-behandelte Patienten</b> <b>N = 34</b>																												
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	412,66 Tage (± 164,12)	649,97 Tage (± 328,48)																												
<b>Medianes Follow-up</b>	405 Tage (154 – 930)	567,5 Tage (177 – 1462)																												
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,65 (± 4,62)	5,68 (± 3,88)																												
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4,5 (3 – 23)																												

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 5: Beobachtungsdauer der behandelten und nicht-behandelten adulten SMA-Patienten, alle Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Behandelte Patienten N = 235</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Nicht-behandelte Patienten N = 17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>383,02 Tage (± 140,70)</td> <td>539,82 Tage (± 270,67)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>378 Tage (161 – 930)</td> <td>520 Tage (189– 1462)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>6,24 (± 3,60)</td> <td>5,59 (± 4,77)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 29)</td> <td>4 (3 – 23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 6: Beobachtungsdauer der behandelten und nicht-behandelten adulten Typ 3 SMA-Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Behandelte Patienten N = 228</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Nicht-behandelte Patienten N = 14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>385,06 Tage (± 141,55)</td> <td>540 Tage (± 296,64)</td> </tr> </tbody> </table>		Behandelte Patienten N = 235	Nicht-behandelte Patienten N = 17	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	383,02 Tage (± 140,70)	539,82 Tage (± 270,67)	<b>Medianes Follow-up</b>	378 Tage (161 – 930)	520 Tage (189– 1462)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,24 (± 3,60)	5,59 (± 4,77)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)		Behandelte Patienten N = 228	Nicht-behandelte Patienten N = 14	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	385,06 Tage (± 141,55)	540 Tage (± 296,64)	
	Behandelte Patienten N = 235	Nicht-behandelte Patienten N = 17																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	383,02 Tage (± 140,70)	539,82 Tage (± 270,67)																					
<b>Medianes Follow-up</b>	378 Tage (161 – 930)	520 Tage (189– 1462)																					
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,24 (± 3,60)	5,59 (± 4,77)																					
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)																					
	Behandelte Patienten N = 228	Nicht-behandelte Patienten N = 14																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	385,06 Tage (± 141,55)	540 Tage (± 296,64)																					

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1"> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>382,5 Tage (161 – 930)</td> <td>492,5 Tage (189 – 1462)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>6,23 (± 3,57)</td> <td>5,64 (± 5,21)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 29)</td> <td>4 (3 – 23)</td> </tr> </table>	<b>Medianes Follow-up</b>	382,5 Tage (161 – 930)	492,5 Tage (189 – 1462)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,23 (± 3,57)	5,64 (± 5,21)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)		
<b>Medianes Follow-up</b>	382,5 Tage (161 – 930)	492,5 Tage (189 – 1462)										
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	6,23 (± 3,57)	5,64 (± 5,21)										
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 29)	4 (3 – 23)										
	<p>Quelle: Zusätzliche Analysen für die Stellungnahme University of Genoa [16]</p> <p>Damit kann festgestellt werden, dass – wie vom IQWiG gefordert – für beide Gruppen Daten mit mindestens 12 Monaten Beobachtungsdauer vorliegen und für versorgungsnahe Daten ein hoher Grad an Vergleichbarkeit hinsichtlich der Beobachtungsdauer vorliegt.</p> <p>Nichtsdestotrotz wird die leicht unterschiedliche Beobachtungsdauer im <i>mixed effects model</i> berücksichtigt. Es ist nicht einmal zu erwarten, dass ein Gleichgewicht zwischen behandelten und unbehandelten Patienten in einem Register besteht. Dem Ungleichgewicht zwischen den Gruppen wurde zudem anhand der Confounder Adjustierung Rechnung getragen. Der Einfluss der motorischen Funktion wurde weiterhin untersucht und Daten zu gehfähigen und nicht gehfähigen Patienten vorgelegt.</p> <p>Die Register wurden zum Teil erst bei Zulassung von Nusinersen ins Leben gerufen oder die Daten stringent und systematisch erhoben. Ohne die Möglichkeit der therapeutischen Intervention wurden die Messinstrumente HFMSE, RULM und 6MWT nur unsystematisch bei den Patienten erhoben. Dies führt zu einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Daten zu unbehandelten Patienten und wird</p>											

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch das IQWiG selbst in laufenden Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung geschlussfolgert [17] (S. 41): <i>Obwohl das SMARtCARE-Register grundsätzlich für den Einschluss aller SMA-Patientinnen und Patienten offen ist, fällt auf, dass laut Angaben im Fragebogen der Registerbetreiber mit BSC behandelte Patientinnen bzw. Patienten im SMARtCARE-Register nicht vertreten sind (siehe Anhang B.2).</i></p> <p>Unabhängig von der Vergleichbarkeit der Gruppen wählte Biogen noch einen Ansatz, der eine Balanciertheit in sich trägt, das sog. <i>piecewise effect model</i>. Hierbei werden nur Patienten berücksichtigt, die sowohl vor als auch nach Markteinführung von Nusinersen Daten zu den relevanten Messinstrumenten aufwiesen. Es diente als Sensitivitätsanalyse und bestätigte die prä-spezifizierten <i>standard mixed effects model</i>-Ergebnisse.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die vorgelegte Evidenz ist die beste verfügbare Evidenz, die mit Hilfe aktueller Registerdaten auf Wunsch des G-BA generiert werden kann. Randomisierte klinische Studien ermöglichen eine vollständige Balanciertheit zwischen den Behandlungsgruppen. Dies ist bei versorgungsnahen Daten nicht in vergleichbarem Maße möglich, wurde aber in den vorgelegten Daten durch das Einbeziehen aller relevanten Confounder sowie geeigneten statistischen Methoden und Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Umso bemerkenswerter sind die signifikanten Ergebnisse über alle drei Endpunkte hinweg zu beurteilen. Sie</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind für die Nutzenbewertung von Nusinersen bei später einsetzender SMA in die Bewertung einzubeziehen.	
S. 11 S. 64	<p><b>Zu 7.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – Registerdaten: Umgang mit fehlenden Werten in versorgungsnahen Daten</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß IQWiG lagen die fehlenden Werte zu Studienbeginn für den HFMSE, den RULM bzw. den 6MWT unter Nusinersen-Behandlung bei 75 %, 67 % bzw. 31 %, in der Vergleichsgruppe bei 76 %, 74 % bzw. 15 % der Patienten vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Anteil der fehlenden Werte ist über beide Behandlungsgruppen gleich verteilt. Die Registerdaten wurden erst mit Markteinführung von Nusinersen in die Versorgung systematisch erhoben. In den vorgelegten Daten handelt es sich bei 2 der 3 Register um die erste umfassende Analyse dieser Daten.</p> <p>Innerhalb des Dossiers wurde anhand der linearen Interpolation (LI) fehlenden Werte in den <i>mixed effects models</i> berücksichtigt. Fehlende Werte wurden zudem in zwei zusätzlichen Ansätzen durch die Imputation anhand von Werten, die weiter</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen des G-BA zur Bewertung der vorgelegten Evidenz für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 verwiesen.</p> <p>Für die herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Motorik (HFMSE, RULM und 6 Minuten-Gehtest) liegt 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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als 2 Jahre (nicht länger als 4 Jahre) in die Vergangenheit gehen, berücksichtigt. Es wurde eine weitere Methode der last observation carried forward (LOCF) und die prä-spezifizierte Methode der multiplen Imputation (MI) angewandt. Diese Daten liegen der Stellungnahme bei und zeigen, dass die Daten als robust anzusehen sind (siehe zusätzliche Analysen für die Stellungnahme). Lediglich im Endpunkt RULM zeigen sich leichte Abweichungen in der MI-Methode. Diese Effekte treten nur bei nicht-gefähigen Patienten auf. Gefähige Patienten zeigen eine signifikante Verbesserung analog zu den Imputationsmethoden LI und LOCF.</p> <p>Fazit:</p> <p><i>Mixed effects models</i> sind in der Lage fehlende Werte hinsichtlich Confoundern auszugleichen [18; 19]. Dem Fehlen von Messwerten in den motorischen Instrumenten wurden auf 3 Arten Rechnung getragen. Alle Modelle zeigen die Robustheit der Daten und signifikante Vorteile einer Nusinersen-Behandlung (siehe zusätzliche Analysen für die Stellungnahme). Die Daten sind für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>liegen jedoch keine Angaben zu fehlenden Werten im Verlauf der Beobachtung vor.</p> <p>Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zu 8.</b></p> <p><b>Später einsetzende SMA – Registerdaten: Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt auf Seite 60f. seiner Nutzenbewertung aus: <i>Für eine geeignete Registerstudie ist es notwendig, grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard, zu beschreiben. Bei erheblichen Unterschieden zwischen diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten Registerdaten anderer Länder nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.</i></p> <p><i>Der pU schließt Daten des ISMAR-Registers aus Großbritannien „aufgrund der Datenverfügbarkeit“ aus. Unabhängig von deren Relevanz für den deutschen Versorgungskontext ist diese mangelnde Datenverfügbarkeit weder näher begründet, noch ist nachvollziehbar, warum dem pU die Daten aus diesem von ihm finanziell unterstützten Register nicht mindestens in Form einer aggregierten Analyse (Registerstudie) vorliegen können.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung 8a:</p> <p>Wie in Punkt 6. dieser Stellungnahme bereits ausgeführt, fehlen Daten zu unbehandelten Patienten im SMARtCARE-Register, was auf eine mögliche mangelnde Bereitschaft von Patienten ohne Behandlung zur Aufnahme in ein</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen des G-BA zur Bewertung der vorgelegten Evidenz für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 verwiesen.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens</p>



Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Register zurückzuführen sein kann [17]. Um diesen Fakt aufzubrechen und relevante Daten für einen Vergleich beizubringen, wurden vergleichbare Register für die vorliegende Analyse ausgewählt, deren Daten für eine Analyse zur Verfügung gestellt worden sind. Andere Register wie beispielsweise des ISMAR-Registers aus Großbritannien verfügten zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme für die Registeranalyse nur über wenige Patienten, die die Charakteristika erfüllen, die für diese Analyse definiert worden waren (29 Typ 3-Patienten, kein Typ 4-Patienten, 1 erwachsener Patient). Angaben zu und Follow-up-Daten von mindestens 6 Monaten für die Messinstrumente HFMSE, RULM und 6MWT lagen ebenfalls nicht hinreichend vor.</p> <p>Fazit 8a:</p> <p>Alle drei Registerbetreiber sind an der Etablierung der international anerkannten Leitlinien beteiligt und gewährleisten damit eine harmonisierte Behandlung der Patienten. Die standardisierte Erhebung der Registerdaten aus verschiedenen Ländern ist zudem durch die standardisierten Messinstrumente gesichert. Die Daten der Registeranalysen im Dossier sind vollumfänglich zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung 8b:</p> <p>Unbenommen von der Tatsache, dass die Daten aus den 3 Registern harmonisiert wurden und sich signifikante Effekte einer Nusinersen-Behandlung zeigten, wurden durch Biogen auch Daten ausschließlich zum SMARtCARE-Register vorgelegt. Dieses Register wird durch das IQWiG im Rahmen des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec wie folgt bewertet: <i>Das SMARtCARE-Register erscheint auf Basis der vorliegenden</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V geeignet zu sein. [17]</i></p> <p>Fazit 8b:</p> <p>Sollte die Datenzusammenführung der drei beschriebenen Register weiterhin in Frage gestellt werden, sollten mindestens die Daten des SMARtCARE-Registers als valide Quelle für die Darstellung von Behandlungseffekten von Nusinersen berücksichtigt und bewertet werden. Konkret, die Bewertung der signifikanten Verbesserung im HFMSE nach Beginn der Nusinersen-Therapie bei Typ 3 SMA-Patienten und adulten SMA-Patienten. Auch beim RULM wurde die signifikante Abnahme der Armfunktion vor Behandlungsbeginn mit Nusinersen gestoppt und es erfolgt die patientenrelevante Stabilisierung der Armfunktion nach Einsatz der Therapie. Ebenso zeigte sich beim 6MWT eine Stabilisierung der Gehstrecke nach Beginn der Therapie. Die Ergebnisse werden in Modul 4 A.2 aufgezeigt und sind zusätzliche Evidenz. Die Daten untermauern die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit später einsetzender SMA. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika werden in den beigefügten zusätzliche Analysen für die Stellungnahme durch die University of Genoa [16] ergänzt. Innerhalb des SMARtCARE-Registers werden Daten zu 246 Patienten gezeigt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 7: Beobachtungsdauer der Patienten im SMARtCARE-Register</p> <table border="1" data-bbox="291 576 1348 818"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>N = 246</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>369,22 Tage (<math>\pm</math> 136,05)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>332,50 Tage (154 – 930)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>5,01 (<math>\pm</math> 1,51)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 8: Beobachtungsdauer der adulten Patienten im SMARtCARE-Register, alle Patienten</p> <table border="1" data-bbox="291 954 1348 1197"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>N = 157</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>356,95 Tage (<math>\pm</math> 119,41)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>329 Tage (168 – 930)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>5,01 (<math>\pm</math> 1,51)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 10)</td> </tr> </tbody> </table>		<b>N = 246</b>	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	369,22 Tage ( $\pm$ 136,05)	<b>Medianes Follow-up</b>	332,50 Tage (154 – 930)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,51)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)		<b>N = 157</b>	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	356,95 Tage ( $\pm$ 119,41)	<b>Medianes Follow-up</b>	329 Tage (168 – 930)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,51)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)	
	<b>N = 246</b>																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	369,22 Tage ( $\pm$ 136,05)																					
<b>Medianes Follow-up</b>	332,50 Tage (154 – 930)																					
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,51)																					
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)																					
	<b>N = 157</b>																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	356,95 Tage ( $\pm$ 119,41)																					
<b>Medianes Follow-up</b>	329 Tage (168 – 930)																					
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,51)																					
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)																					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 9: Beobachtungsdauer der Typ 3 SMA-Patienten im SMARtCARE-Register</p> <table border="1" data-bbox="293 576 1350 818"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>N = 240</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>370,14 Tage (<math>\pm</math> 136,99)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>332,50 Tage (154 – 930)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>5,01 (<math>\pm</math> 1,53)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 10: Beobachtungsdauer der adulten Typ 3 SMA-Patienten im SMARtCARE-Register</p> <table border="1" data-bbox="293 954 1350 1193"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>N = 151</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b></td> <td>357,93 Tage (<math>\pm</math> 120,53)</td> </tr> <tr> <td><b>Medianes Follow-up</b></td> <td>329 Tage (168 – 930)</td> </tr> <tr> <td><b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b></td> <td>5,01 (<math>\pm</math> 1,53)</td> </tr> <tr> <td><b>Visiten im Median</b></td> <td>5 (1 – 10)</td> </tr> </tbody> </table>		<b>N = 240</b>	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	370,14 Tage ( $\pm$ 136,99)	<b>Medianes Follow-up</b>	332,50 Tage (154 – 930)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,53)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)		<b>N = 151</b>	<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	357,93 Tage ( $\pm$ 120,53)	<b>Medianes Follow-up</b>	329 Tage (168 – 930)	<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,53)	<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)	
	<b>N = 240</b>																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	370,14 Tage ( $\pm$ 136,99)																					
<b>Medianes Follow-up</b>	332,50 Tage (154 – 930)																					
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,53)																					
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)																					
	<b>N = 151</b>																					
<b>Durchschnittliche Follow-up Zeit</b>	357,93 Tage ( $\pm$ 120,53)																					
<b>Medianes Follow-up</b>	329 Tage (168 – 930)																					
<b>Durchschnittliche Anzahl an Visiten</b>	5,01 ( $\pm$ 1,53)																					
<b>Visiten im Median</b>	5 (1 – 10)																					
S. 63	<p><b>Zu 9.</b>  <b>Später einsetzende SMA – Registerdaten: Deckeneffekte („ceiling effects“)</b>  <b>im HFMSE und RULM</b>                      Anmerkung:</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen des G-BA zur Bewertung der vorgelegten Evidenz für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 verwiesen.</p>																				

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Das IQWiG führt auf S. 63 an: <i>Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 sind in der Vergleichsgruppe deutlich jünger mit entsprechend deutlich kürzerer Krankheitsdauer verglichen mit den mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 19). 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 Patientinnen und Patienten stark eingeschränkt. So zeigen sich starke ceiling-Effekte in der Vergleichsgruppe sowohl für den HFMSE als auch den RULM, deren Veränderung der pU als Endpunkte der motorischen Funktion heranzieht. Bei einem maximal möglichen Wert auf der HFMSE-Skala von 66 Punkten haben 50 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe bereits zu Studienbeginn mindestens 58 Punkte. Dagegen liegt der Median bei mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten bei 39 Punkten. Bei einem maximal möglichen Wert auf der RULM-Skala von 37 Punkten haben mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe bereits zu Studienbeginn den maximalen Wert erreicht. Dagegen liegt der Median bei mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten bei 32 Punkten (siehe Tabelle 19).</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf vorliegende ceiling-Effekte wurde bei den RULM-Analysen durch den Ausschluss von Patienten, die bereits zu Baseline den maximalen Wert von 37 erreicht hatten, eingegangen.</p>	<p>Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des HFMSE besaßen lediglich 2 unbehandelte adulte Patienten bzw. 6 Typ 3 SMA-Patienten (2 behandelte Patienten und 4 unbehandelte Patienten) zu Baseline bereits den Maximalwert von 66. Eine Festlegung einer Schwelle, ab wann ceiling-Effekte berücksichtigt werden müssen, ist nicht publiziert. Daher wurde beim HFMSE auf eine Sensitivitätsanalyse zu den ceiling-Effekten verzichtet.</p> <p>Zudem sind ceiling-Effekte bei Patienten mit später einsetzender SMA nicht in dem Maße entscheidend. Die Patienten leiden bedingt durch die Krankheitsprogression an einem Verlust an motorischer Funktion. Dieser Verlust soll durch die Nusinersen-Therapie verhindert werden. Es geht also demnach vornehmlich um die Stabilisierung der vorhandenen motorischen Funktion, die patientenrelevant ist [20; 21]. Eine Zunahme der motorischen Funktion stellt folglich sogar ein sehr gutes Ergebnis für den Patienten dar.</p> <p>Die Tatsache, dass BSC-Patienten zu Baseline ein höheres Ausgangsniveau zeigen, ist zudem nicht zum Vorteil von Nusinersen und spricht eher dafür, keinen Behandlungserfolg zu finden. Die Ergebnisse sind demnach als konservativ zu betrachten, da mit Nusinersen behandelte Patienten zu Studienbeginn eine fortgeschrittene Erkrankung aufwiesen.</p> <p>Baseline-Score-Werte wurden in den statistischen Modellen zudem als Confounder berücksichtigt. Die Ergebnisse aus Modul 4 A.2 ab S. 811 sind vollumfänglich zu bewerten. Nach der Adjustierung gemäß der acht prädefinierten Confounder waren die Werte im RULM-Score bei unbehandelten Patienten weitgehend stabil. Im Gegensatz dazu verzeichneten behandelte Patienten einen</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanten Anstieg im RULM-Score. Dies stellt einen Behandlungserfolg dar, da die Patienten ansonsten kontinuierlich an Armfunktion verlieren [22].</p> <p>Fazit:</p> <p>Mögliche Deckeneffekte wurden adäquat in den Analysen berücksichtigt. Eine Stabilisierung der Erkrankung (sichtbar anhand der Endpunktauswertung) stellt ebenfalls einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar. Die vorgelegten Daten bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit später einsetzender SMA, die sich bereits in der CHERISH-Studie eindrücklich zeigen. Die Daten sind bewertungsrelevant und müssen für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
S. 12	<p><b>Zu 11.</b></p> <p><b>Präsymptomatische SMA – NURTURE-Studie: Ableitung des Zusatznutzen aus dem Evidenztransfer von ENDEAR-Daten auf die Patienten mit präsymptomatisch behandelte SMA</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG akzeptiert den indirekten Vergleich zwischen NURTURE und BSC-ENDEAR nicht. Es lägen so keine Daten für den Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC bei präsymptomatischen Patienten vor. Daher führt das IQWiG einen Evidenztransfer von der ENDEAR-Population auf die NURTURE-Population durch und leitet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens in der ENDEAR-Population auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die präsymptomatische Population ist nicht nachvollziehbar. Das Ausmaß des Zusatznutzen wird durch das IQWiG basierend auf dem Evidenztransfer begründet. Betrachtet man andere Verfahren mit Evidenztransfer wird der Zusatznutzen 1:1 übertragen [23; 24]. Zudem leitet das IQWiG 2020 im Rahmen des Neugeborenencreenings selbst einen erheblichen Zusatznutzen basierend auf einem dramatischen Effekt für die präsymptomatische Population ab.</p> <p>Das IQWiG kam anhand der vergleichenden Daten mit Nusinersen-therapierten Kindern zu dem Ergebnis, dass <i>„Kinder mit diagnostizierter 5q-assoziiertes SMA, 2 SMN2-Kopien und damit einer wahrscheinlichen Prognose für eine infantile SMA am meisten von einer Nusinersentherapie profitieren, wenn diese bereits präsymptomatisch begonnen wird. Die Vorteile zeigten sich insbesondere im Hinblick auf das Erreichen motorischer Meilensteine und ließen sich nicht allein durch Verzerrung erklären (dramatischer Effekt).</i></p> <p><i>Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Ergebnisse zu Kindern mit 3 SMN2-Kopien weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der Kinder mit 2 SMN2-Kopien und unterstützen somit die gezeigten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns. Wären für die Vergleichsgruppe nicht nur die frühsymptomatisch, sondern alle symptomatisch behandelten Kinder aus der Studie ENDEAR berücksichtigt worden, ist davon auszugehen, dass die</i></p>	<p>und die im Rahmen der Analyse und Bewertung eines Neugeborenencreenings auf 5q-assoziierte SMA<sup>2</sup> vorgenommene Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns.</p> <p>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-assoziierten SMA ebenfalls nicht relevant.</p> <p>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</p>

<sup>2</sup> IQWiG Abschlussbericht (S18-02): Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>beobachteten Vorteile des präsymptomatischen Therapiebeginns noch größer ausgefallen wären.“ [25]</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Die Fragestellung innerhalb des Neugeborenencreening ist zwar nicht genau dieselbe wie in der vorliegenden Nutzenbewertung, allerdings wurde ein Vergleich zwischen Nusinersen-therapierten NURTURE-Patienten und frühsymptomatischen Nusinersen-therapierten ENDEAR-Patienten vorgelegt. Der Effekt in den hier vorgelegten Analysen gegenüber der zVT BSC ist ebenfalls dramatisch jedoch mit noch stärkerer Ausprägung. Demnach liegt ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für Patienten präsymptomatisch behandelter SMA vor. Dramatische Effekte werden durch das IQWiG in dem Methoden 6.0 auf S. 58 wie folgt beschrieben: <i>Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie. [...] In einer ersten Näherung wird vorgeschlagen, einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt.</i></p> <p>Mit einem relativen Risiko (RR) von 20,43 und einem 95%-Konfidenzintervall von [1,279; 326,225] und p-Wert 0,0328 zeigt sich ein signifikanter Effekt auf das Überleben bei Nusinersen-therapierten NURTURE-Patienten gegenüber BSC-therapierten ENDEAR-Patienten. Der Effekt liegt in der Größenordnung, der durch das IQWiG beschriebenen nötigen Effektstärke von <math>RR &gt; 10</math>. Damit liegt ein dramatischer Effekt vor. Kein Patient der NURTURE-Gruppe wird gegenüber 32 %</p>	<p>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.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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 <math>\leq 12</math> Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).</p> <p>Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer <math>\leq 12</math> 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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ENDEAR-Patienten dauerhaft beatmet (RR von 16,71 95 %KI [1,037; 269,411] und p-Wert von 0,0471). Hinsichtlich der Verbesserung der motorischen Funktion zeigten sich ebenfalls dramatische Effekte. Präsymptomatisch therapierte Kinder erreichen gegenüber BSC-therapierten Kindern im HINE (Subskala 2) eine mittlere Zunahme im Gesamtscore von 21,56 Punkten (SD: 2,45) vs. -0,21 Punkten (SD: 1,39) (Hedges'g: 11,25 [9,087; 13,415]). Die Irrelevanzschwelle im Hinblick auf den Hedges' g von 0,2 liegt weit unter der dem hier erzielten Wert von 9,087.</p> <p>NURTURE-Patienten erreichen im Gegensatz zum natürlichen Verlauf der Erkrankung wichtige motorische Meilensteine. Alle 25 Patienten erreichten unabhängiges Sitzen, 22 Patienten (88 %) erreichten das Gehen mit Unterstützung, und 17 von 22 Patienten (77 %) mit einer Bewertung im Alter von &gt; 15,3 Monaten hatten das freie Gehen erreicht. Lediglich vier Patienten hatten vorübergehende Veränderungen (Verluste) der motorischen Meilensteinleistung gemäß WHO.</p> <p>Diese erhebliche Verlängerung des Überlebens und die dramatische Verbesserung der Motorik durch präsymptomatische Behandlung mit Nusinersen muss berücksichtigt werden. Es wird ein erheblicher Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten beansprucht.</p>	<p>Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.</p> <p>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>.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen) gleichen oder besser sind.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>verwertbaren Daten vor. Dies stellt die Vorteile bei den Nutzenendpunkten jedoch nicht infrage.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der aus der Studie ENDEAR abgeleitete erhebliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu BSC kann folglich auf präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patienten ergibt sich für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienpopulation) eingeschlossen wurden. In der Studie CHERISH war die Krankheitsdauer in Terzilen (&lt; 25, ≥ 25 bis &lt; 44, ≥ 44 Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Innerhalb der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer &lt; 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 &lt; 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.</p> <p>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 &gt; 2 Jahre alt waren.</p> <p>Bezugnehmend auf den Verweis zur Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständigen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen Screening in</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Deutschland<sup>3</sup>. betont, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die Behandlung mit Nusinersen bereits präsymptomatisch erfolge.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<sup>3</sup> Vill et al., 2021: Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis. PMID: 33789695

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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%) 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.</p> <p>Zusammengenommen liegen auf Basis der berücksichtigten Evidenz Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiertes SMA und 3</p>



Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		5q-SMA Typ 3 / 4 eine relevante Therapieoption darstellen.

## Literaturverzeichnis

1. Universitätsklinikum Freiburg 2016. Häufigste genetische Todesursache bei Kindern erstmals behandelbar [Online]. Verfügbar unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/presse/pressemitteilungen/archiv-2016/detailansicht/845-haeufigste-genetische-todesursache-bei-kindern-erstmals-behandelbar.html>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Bericht-Nr. 1062).
3. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L. & Tizzano, E. 2017. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 377, 1723-32.
4. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, S. T., Kirschner, J., Kuntz, N. L. & Saito, K. 2018. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 378, 625-35.
5. Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Montes, J., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Dunaway, S., O'Hagen, J. & Deng, L. 2011. Validation of the children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy*, 23, 322-6.
6. European Medicines Agency (EMA) 2017. European public assessment report: Nusinersen.
7. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L. & Martens, W. B. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83, 810-7.
8. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K., Scott, C., Pane, M., Messina, S. & Bertini, E. 2010. The Children's Hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*, 20, 155-61.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe Nusinersen.
11. Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O. & Woods, S. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, 28, 197-207.
12. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M. & Crawford, T. O. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22, 1027-49.
13. Chiriboga, C. A., Darras, B. T., Farrar, M. A., Mercuri, E., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Acsadi, G., Tulinius, M., Montes, J. & Gambino, G. 2020. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). AAN Enterprises.

14. Pascual Pascual, S. 2021. Ongoing Phase 2/3 DEVOTE (232SM203) Randomized, Controlled Study to Explore High-Dose Nusinersen in SMA: Part A Interim Results and Part B Enrollment Update.
15. Montes, J., McDermott, M. P., Mirek, E., Mazzone, E. S., Main, M., Glanzman, A. M., Duong, T., Young, S. D., Salazar, R. & Pasternak, A. 2018. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: age-related patterns of progression. *PLoS One*, 13, e0199657.
16. University of Genoa 2021. Zusätzliche Registeranalysen für die Stellungnahme.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec.
18. Ibrahim, J. G., Chen, M. H. & Lipsitz, S. R. 2001. Missing responses in generalised linear mixed models when the missing data mechanism is nonignorable. *Biometrika*, 88, 551-64.
19. European Medicines Agency (EMA) 2009. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials.
20. Rouault, F., Christie-Brown, V., Broekgaarden, R., Gusset, N., Henderson, D., Marczuk, P., Schwersenz, I., Bellis, G. & Cottet, C. 2017. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders*, 27, 428-38.
21. Gusset, N., Erbas, Y., Germanenko, O., Rucinski, K., Stumpe, E. & de Lemus, M. 2020. A Decision for Life–Treatment decisions in newly diagnosed families with spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Paediatric Neurology*.
22. Walter, M. C., Wenninger, S., Thiele, S., Stauber, J., Hiebeler, M., Greckl, E., Stahl, K., Pechmann, A., Lochmüller, H., Kirschner, J. & Schooser, B. 2019. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 6, 453-65.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Bericht-Nr. 891.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	11.März.2021
Stellungnahme zu	Nusinersen / Spinraza
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	
-	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass der Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) ein Instrument zur Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit ist, das speziell für SMA Typ I Patientinnen und Patienten entwickelt wurde. Der pU legt im Dossier Ergebnisse in Form von Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen vor. Nach Ansicht des IQWiG ist das prä-definierte Responsekriterium (Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte) im Gegensatz zum Responsekriterium des Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination, Subskala 2, (HINE-2) aufgrund der höheren Komplexität der Skala des CHOP-INTEND nicht „augenscheinvalide“. Das IQWiG bewertet die Ergebnisse zum CHOP-INTEND daher als nicht verwertbar (1).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Grundprinzip motorischer Funktionstests besteht in der Evaluation der Realisierbarkeit mehrerer Bewegungsaufgaben, die zu einem Summenscore zusammengesetzt werden. Einzelne Aufgaben gelten als erfüllt, wenn sie durch zielgerichtete Bewegungen erfolgreich ausgeführt werden können. Die in der SMA zur</p>	<p>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.</p> <p>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 <math>&gt; 10\%</math>) 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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung kommenden motorischen Funktionstests zeichnen sich dadurch aus, dass alltagsnahe Bewegungsaufgaben in kategoriellen Bewertungsskalen (gelöst – nicht gelöst) abgebildet werden. Vor diesem Hintergrund kann aus einer verbesserten Lösung einzelner Bewegungsaufgaben und somit aus einer erhöhten Gesamtpunktzahl direkt ein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden (2). Dies trifft auch für den CHOP-INTEND zu. Er untersucht die motorische Funktion anhand von 16 verschiedenen Testelementen. Topographisch betreffen die 16 Elemente die für die Kopfhaltung relevante Nackenmuskulatur, die für die Rumpfstabilität verantwortliche Muskulatur des Körperstammes, die für die Lokomotion verantwortliche Muskulatur der unteren Extremitäten und die für viele Aktivitäten des Alltags maßgebliche Muskulatur der oberen Extremitäten. Somit ermöglicht der CHOP-INTEND eine sensitive Detektion möglicher Verbesserungen der alltags- und patientenrelevanten Motorik bei Patienten mit SMA Typ I. Vor diesem Hintergrund sollte auch der CHOP-INTEND als „augenscheinvalide“ angesehen werden und im Rahmen der Nutzenbewertung eine Berücksichtigung finden. Auch der G-BA erachtete in seiner Nutzenbewertung zu Nusinersen 2017 jeglichen über den CHOP-INTEND gemessene Veränderung motorischer Fähigkeiten als patientenrelevant (Veränderung der CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert) (3, 4).</p>	<p>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.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A20-114 - Nusinersen - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0: Auftrag: Auftrag: A20-114, Version: 1.0, Stand 25.02.2021; 2021.
2. Bös K. Definitorische Bestimmung motorischer Tests. S. 807–17. In: Bös K, Hrsg. Handbuch Motorische Tests: Sportmotorische Tests, motorische Funktionstests, Fragebögen zur körperlich-sportlichen Aktivität und sportpsychologische Diagnoseverfahren. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage ISBN: 9783801723699. Göttingen: Hogrefe; 2017.
3. G-BA. Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec: Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2020.
4. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Nusinersen: Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2017; 2017.

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Datum	11. März 2021
Stellungnahme zu	Nusinersen/Spinraza® 2020-12-01-D-614
Stellungnahme von	<i>Novartis Gene Therapies EU Ltd.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Novartis Gene Therapies erforscht und vertreibt Arzneimittel im Indikationsgebiet „Spinale Muskelatrophie“ und reicht daher zur Nutzenbewertung von Nusinersen – 2020-12-01-D-614 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i></p>	
<p>Anmerkung:</p> <p><b>1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</b></p> <p>Die Festlegung der zVT als <i>Best Supportive Care</i> (BSC) für Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) und einem frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1) entspricht nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Der G-BA gibt auf seiner Internetseite die genannte zVT mit dem Stand von August 2020 an (Vgl. auch [1]), jedoch hat sich die Therapiesituation seitdem verändert. Seit Juli 2020 steht mit Onasemnogen-Abepravovec eine weitere Behandlungsoption für Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien zur Verfügung. Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec werden beide auf Basis einer individuellen Therapieentscheidung in der Praxis eingesetzt. Bei Patienten mit SMA Typ 1 treten die ersten Symptome bereits in einem Alter &lt; 6 Monaten auf und die Patienten haben ohne krankheitsmodifizierende Therapie, sprich unter BSC eine Lebenserwartung von &lt; 2 Jahren [2]. In der Behandlung der SMA zeigt sich, je früher eine Behandlung erfolgt, desto größer ist der potenzielle Nutzen der Therapie [3, 4]. Somit kommt nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft eine Behandlung mit BSC für Patienten, die für eine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen-Abepravovec geeignet sind, nicht mehr als</p>	<p>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“).</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA stark limitiert.</p> <p>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-Abepravovec und Risdiplam sind erst seit kurzer bzw. sehr kurzer Zeit in Deutschland verfügbar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiealternative in Frage. Auch die Gesellschaft für Neuropädiatrie, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft benennen in der aktuellen Therapiesituation die Wirkstoffe Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als empfohlene Behandlungsoptionen für Patienten mit SMA Typ 1 [5]. Dies bestätigt der G-BA in seinem Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec im Anwendungsgebiet der SMA. Gemäß G-BA Beschluss erfüllt BSC die Kriterien einer zVT im Anwendungsgebiet der SMA nicht und wird daher im Beschluss nicht als Teil der zVT aufgeführt (Stand: Februar 2021) [6].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit 5q-SMA und einem frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) lautet:</p> <p>Onasemnogen-Abeparvovec</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Bei Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Kap. 2.3.2.1	<p>Anmerkung:</p> <p><b>1.</b> Bewertung der motorischen Funktion</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in der Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse des CHOP INTEND (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>) nicht gesondert dar. Das IQWiG verzichtet auf die Darstellung der Ergebnisse des CHOP INTEND, da es die Erhebung der motorischen Funktion über die Subskala 2 des HINE (<i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>) als ausreichend abgedeckt ansieht.</p> <p>Allerdings wurde der CHOP INTEND speziell für die Bewertung motorischer Fähigkeiten bei Patienten mit SMA Typ 1 entwickelt und validiert, was für den HINE nicht zutrifft [7, 8]. Auch der G-BA nennt in den Tragenden Gründen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a SGB V den CHOP INTEND explizit als validiertes Testverfahren zur Erfassung der motorischen Funktion bei Patienten mit SMA Typ 1 [9]. Novartis Gene Therapies möchte explizit darauf hinweisen, dass es sich bei dem CHOP INTEND um ein validiertes Testverfahren zur Bestimmung der motorischen Funktion bei Patienten mit SMA Typ 1 handelt, welches für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>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.</p> <p>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 &gt; 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.</p> <p>Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND zeigt sich zu allen Messzeitpunkten im</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse des CHOP INTEND werden für die Bewertung der motorischen Funktion berücksichtigt.	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.
S. 79, Kap. 3.1.3	<p>Anmerkung:</p> <p><b>2. Größe der Zielpopulation</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seinem aktuellen Modul 3 eine größere Zielpopulation als in der Erstbewertung aus dem Jahr 2017 (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) an. Als Grund wird ein höheres Überleben der mit krankheitsmodifizierenden Therapien behandelten Patienten mit SMA Typ 1 angegeben. Dieses Vorgehen ist für die Schätzung der Größe der Zielpopulation für eine Therapie wie Nusinersen, die als dauerhafte Therapie angewendet wird, nachvollziehbar. Jedoch stellt die Prävalenzzunahme durch ein höheres Überleben der behandelten Patienten für die Schätzung der Größe der Zielpopulation von einmalig anzuwendenden Therapien keinen relevanten Aspekt dar. Bei einem Vergleich mit einer Einmaltherapie ist der Unterschied im Behandlungsmodus ein relevanter Aspekt und eine Zunahme der Zielpopulation ist für</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die mit einer Einmaltherapie behandelt werden, nicht zu erwarten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Klarstellung, keine Änderung erforderlich.</p>	<p>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.</p> <p>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>1</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.</p>

<sup>1</sup> Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020



Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. 84, Kap. 3.2	<p>Anmerkung:</p> <p><b>3. Festlegung der Therapiekosten für Nusinersen</b></p> <p>Obwohl der pharmazeutische Unternehmer bei der Kostendarstellung sowohl Angaben für das 1. Behandlungsjahr unter der Aufsättigungsdosis als auch für die Folgejahre unter der Erhaltungstherapie macht, beschränkt das IQWiG die Bewertung auf die Angaben zur Erhaltungstherapie. Der Grund für diese Einschränkung ist in der Dossierbewertung nicht ersichtlich. Das IQWiG weicht hier von dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zur Erstbewertung von Nusinersen aus dem Jahr 2017 (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294) ab. Somit erfolgt die Festlegung der Therapiekosten durch das IQWiG, ohne ersichtlichen Grund, nicht konsistent mit dem Vorgehen des G-BA aus dem vorherigen Beschluss [10].</p> <p>Bei einer Dauertherapie ist weder eine alleinige Betrachtung des 1. Therapiejahres noch eine Beschränkung auf Folgetherapiejahre</p>	<p>Im Beschluss werden die Therapiekosten von Nusinersen für das erste Behandlungsjahr und für die Folgejahre dargestellt.</p> <p>Als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zielführend. Eine adäquate Kostenabwägung kann hier nur durch langjährige kumulative Therapiekosten über 10 - 15 Jahre erreicht werden. Diese Betrachtung schließt das erste Therapiejahr mit ein.</p> <p>Des Weiteren werden vom pharmazeutischen Unternehmen ausschließlich die ambulanten Therapiekosten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen dargestellt. Jedoch wird Nusinersen auch im stationären Bereich angewendet, sodass auch die Kosten eines stationären Aufenthalts beziffert werden müssten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Therapiekosten von Nusinersen werden auf Basis des ersten Behandlungsjahrs und der Folgejahre (Erhaltungstherapie) dargestellt. Des Weiteren werden die Kosten eines stationären Aufenthalts beziffert und berücksichtigt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4218/2020-12-01\\_Informationen-zVT\\_2020-B-157\\_D-614.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4218/2020-12-01_Informationen-zVT_2020-B-157_D-614.pdf).
2. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics; 5(4):499-506.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): S18-02; Abschlussbericht Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/S18-02\\_Neugeborenencreening-auf-5q-assoziierte-SMA\\_Abschlussbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenencreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf).
4. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. (2019): One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. Journal of neuromuscular diseases; 6(4):503-15.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. [Zugriff: 07.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_ZD.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. [Zugriff: 07.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_awD\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7293/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_TrG.pdf).
7. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. (2010): The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscular disorders : NMD; 20(3):155-61.
8. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. (2011): Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association; 23(4):322-6.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. [Zugriff: 26.01.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7088/2020-11-20\\_AM-RL\\_Onasemnogene-abeparvovec\\_QS-Ma%C3%9Fnahmen\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7088/2020-11-20_AM-RL_Onasemnogene-abeparvovec_QS-Ma%C3%9Fnahmen_TrG.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nusinersen\\_D-294\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V.

Datum	19.3.2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Nusinersen/Spinraza veröffentlicht am 1. März 2021
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (<a href="http://www.dgn.org">www.dgn.org</a>) vertreten durch Prof.Dr.med. Maggie Walter und Prof. Dr.med. Tim Hagenacker</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) möchte die Möglichkeit zur Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Nusinersen zur Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA) wahrnehmen.</p> <p>Seit der Zulassung von Nusinersen zur Behandlung der 5q-SMA haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für SMA-Patienten erheblich verändert. Auch im Erwachsenenalter ist die Erkrankung weiterhin durch einen progressiven Verlust der motorischen Funktionen gekennzeichnet. Erwachsene SMA-Patienten zeigen in Abhängigkeit von der klassischen Krankheitsklassifikation eine erhebliche phänotypische Variabilität. Bei den schwer betroffenen Patienten hängt die Autonomie, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität häufig an einer residualen Funktion, wie z.B. der selbständigen Bedienung des Rollstuhl-Joysticks; im Vergleich weniger schwer betroffene Patienten sind vor allem durch den Verlust der Gehfähigkeit bedroht, deren Verlust eine erhebliche Einschränkung bedeutet. Mit dem frühestmöglichen Beginn medikamentöser Therapien in Kindheit und Jugend ist dabei im Laufe der kommenden Jahre mit einer Veränderung dieser Phänotypen zu rechnen. Die Existenz einer SMA Typ 4 wird darüber hinaus zunehmend angezweifelt. Bei der überwiegenden Anzahl handelt es sich um Patienten, bei denen sich retrospektiv bereits im Jugendalter erste Symptome zeigten, womit diese phänotypisch einer SMA Typ 3 zugeordnet werden könnten. Übrige Fälle sind häufig nicht genetisch gesichert worden. Bei diesen zeigt sich dann meistens keine 5q-assoziierte SMA Form.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erfahrung in den neuromuskulären Zentren hat gezeigt, dass die intrathekale Therapie mit Nusinersen technisch machbar und das Sicherheitsprofil vergleichbar zur Therapie bei Kindern ist.</p> <p>Die Punkte, in denen wir mit der Dossierbewertung nicht übereinstimmen, möchten wir hier gesondert kommentieren. Wir beziehen uns hierbei im Besonderen auf die Behandlung erwachsener 5q-SMA-Patienten.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3	<p><u>Anmerkung:</u> Wir stimmen der Einschätzung zu, dass es sich bei der SMA um ein kontinuierliches Krankheitsspektrum handelt, nicht um eigenständige Krankheitsentitäten innerhalb der SMA-Subtypen. Eine Dichotomisierung in zwei Gruppen (mit einem cut-off im 6. Lebensmonat) reflektiert jedoch weder die phänotypische Breite der Erkrankung noch die progressive Krankheitsdynamik. Auch wenn das Ausmaß der Erkrankungsprogression sich zwischen Kindes- und Erwachsenenalter unterscheidet, handelt sich auch im Erwachsenenalter um eine chronisch-fortschreitende Erkrankung mit zunehmender Funktionseinschränkung, die die Alltagskompetenz der Patienten einschränkt (1, 2). Die genetische Grundlage ist aber letztlich altersunabhängig, da die für die phänotypische Ausprägung mit entscheidende SMN2-Kopienzahl sich zwischen erwachsenen Patienten und Kindern nicht unterscheidet. Alle bisherigen Publikationen zeigen auch eine Assoziation der therapeutischen Effekte nicht vom Alter der Patienten, sondern vom prätherapeutischen Funktionszustand (3, 4).</p> <p>In der CHERISH-Studie waren 5 Patienten, die bei Studienbeginn 15-16 Jahre, und bei Studienende 18-19 Jahre alt waren; <u>wir schlagen eine getrennte Nutzenbewertung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit später beginnender SMA (&gt; 6 Monate) vor.</u></p>	<p>Im Beschluss wurde auf Basis der Phänotypeneinteilung der Fachliteratur und der vorgelegten Studiendaten eine Aufteilung in die Patientengruppen mit 5q-SMA Typ 1, 5q-SMA Typ 2, 5q-SMA Typ 3 / 4 und präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA vorgenommen, unter der Berücksichtigung, dass die Subtypen ein phänotypisches Kontinuum repräsentieren können.</p>



Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.10	<p><u>Anmerkung:</u> Bei der CHERISH-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte multizentrische Studie, die die Wirksamkeit bezogen auf den primären Endpunkt im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf belegen konnte. Dies konnte nachgewiesen werden, auch wenn sich das in CHERISH verwendete Applikationsschema von dem der Zulassung unterscheidet. Unter Studienbedingungen wurde seltener injiziert und trotzdem zeigt sich noch eine Wirksamkeit, was die Effizienz von Nusinersen sogar unterstreicht. Es gibt keine Hinweise, dass der weltweite Standard of Care (Empfehlungen sind entsprechend publiziert) nicht eingehalten bzw. nicht angewendet wurde, zumal zwei deutsche Zentren bei der Studie beteiligt waren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse der CHERISH Studie sollten in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden. Für eine Änderung der Nutzenbewertung von 2017 gibt es keine Datengrundlage.</p>	<p>Bei der Studie CHERISH ergeben sich zum einen 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine bestmögliche supportive Therapie entsprechend dem deutschen Versorgungskontext in der Studie umgesetzt wurde.</p> <p>Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>
S.15	<p>Anmerkung: In die CHERISH Studie sind keine erwachsenen Patienten mit aufgenommen worden, allerdings waren 5 Patienten beteiligt, die bei Studienbeginn 15-16 Jahre, und bei Studienende 18-19 Jahre alt waren. Eine altersbedingte Zulassungsbeschränkung besteht für Nusinersen nicht. Da der motorische Funktionsverlust auch im Erwachsenenalter voranschreitet und der pathophysiologische Background der Erkrankung in allen Altersgruppen und Erkrankungsstadien identisch ist, besteht auch hier eine Therapienotwendigkeit. Die Durchführung einer placebo-kontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten ist unter ethischen Gesichtspunkten bei der aktuellen Datenlage nicht durchführbar. Mehrere prospektive Beobachtungsstudien und retrospektive Analysen zeigen bei einem relevanten Patientenanteil klinisch relevante motorische Funktionsverbesserungen unter der Therapie mit Nusinersen, die im natürlichen Krankheitsverlauf, auch unter BSC, niemals vorkommen; im natürlichen Verlauf der Erkrankung gibt es zu keiner Zeit eine Besserung (3-10). Die untersuchten</p>	<p>Es wird auf die obige Ausführung des G-BA zur Berücksichtigung der CHERISH-Studie verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenzahlen sind hier vergleichbar mit denen der CHERISH-Studie. In Subgruppen- und Korrelationsanalysen zeigt sich keine Altersabhängigkeit des Effektes, was pathophysiologisch auch nachvollziehbar ist. Vor allem bei Patienten im motorisch gutem Funktionszustand lassen sich die Effekte auf die motorische Funktion mit den gängigen Scores nachvollziehen. Hier wurden meist die Skalen der CHERISH-Studie verwendet. Bei schwerer betroffenen Patienten zeigt sich unter der Therapie keine weitere Abnahme der motorischen Funktion, die sonst dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechend im gleichen Zeitraum zu erwarten gewesen wäre.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Zusatznutzen für 5q-SMA Patientinnen und Patienten – Kinder, Jugendliche und Erwachsene - mit späterem Krankheitsbeginn (&gt; 6 Monate) sollte quantifiziert werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(18):1889-97.
2. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):512-8.
3. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019.
4. Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):317-25.
5. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1166-74.
6. Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, Golli T, Fuchsova P, et al. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;30:1-8.
7. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol*. 2021;268(3):923-35.
8. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):257-68.
9. Lam K, Wu A. Clinical Outcome of Adult Spinal Muscular Atrophy Patients Treated with Nusinersen: A Case Series Review. *Perm J*. 2020;25:1.
10. Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A. Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2020.

## 5.5 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Datum	17.3.2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Nusinersen/Spinraza veröffentlicht am 1. März 2021
Stellungnahme von	<i>Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie: Prof. Wolfgang Müller-Felber,</i> Dr. v. Haunersche Kinderklinik, LMU München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als wissenschaftlich Verantwortlicher für das in Kooperation der Universitätskliniken München, Essen und Münster durchgeführte Projekt zur Evaluation des Nutzens des Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie darf ich ein paar Informationen und Einschätzungen zur Frage der Behandlung präsymptomatischer Kinder, welche im Neugeborenen Screening detektiert wurden, Ihnen zur Kenntnis bringen. Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits im Rahmen der Anhörungen zum Neugeborenen Screening auf SMA dem gemeinsamen Bundesausschuss in mündlicher und schriftlicher Form mitgeteilt.</p> <p>Bezüglich der übrigen Aspekte der Einschätzung des Nutzens bei älteren Kindern darf ich auf die Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie verweisen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung: auf Seite 86</b></p> <p>In der Stellungnahme des IQWiG wird dargestellt, dass präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen erfüllen. Dies gilt für Patientinnen und Patienten mit 2 <i>SMN2</i>-Genkopien. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an <i>SMN2</i>-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Es ist korrekt, dass randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema präsymptomatische Therapie bei Patienten mit 3 und mehr Kopien des <i>SMN2</i>-Gens nicht durchgeführt wurden. Angesichts der unten geschilderten Datenlage wäre diese Art von Studien auch ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Es gibt klare Daten bezüglich des natürlichen Verlaufs der Erkrankung in Abhängigkeit von der Anzahl der <i>SMN2</i>-Kopien (1) bei Patienten, welche nicht therapiert wurden und Daten zur Zwischenauswertung der bisher durchgeführten Pilotstudie zum Neugeborenen-Screening auf SMA in Deutschland nach einem Jahr (2). Die Daten der Verlaufsuntersuchung nach 2 Jahren sind inzwischen ebenfalls zur Publikation angenommen, das Manuskript darf ich Ihnen in der Anlage beilegen (3).</p> <p>Vergleicht man die Entwicklung von Patienten mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien, welche im Neugeborenen-Screening erfasst wurden und bei denen in den ersten Lebenswochen präsymptomatisch die Behandlung mit Nusinersen begonnen worden ist, mit den bekannten Daten des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, zeigt sich ein dramatischer Effekt. Während ein Großteil der Patienten mit 3 <i>SMN2</i> Kopien die klinische Symptomatik einer Intermediärform der spinalen Muskelatrophie entwickelt, also als maximale Fähigkeit das Sitzen, nicht jedoch</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA Daten der laufenden, offenen, 1-armigen 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 Neugeborenen-Screenings auf 5q-assoziiertes SMA<sup>1</sup> vorgenommene Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns.</p> <p>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</p>

<sup>1</sup> IQWiG Abschlussbericht (S18-02): Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Gehen erlernt, haben die präsymptomatisch behandelten Kinder normale motorische Meilensteine einschließlich des Gehens erlernt. In der Pilotstudie traten bei keinem der 6 mit Nusinersen behandelten Kinder mit 3 <i>SMN2</i>-Kopien Zeichen der Erkrankung auf. Sie erreichten altersentsprechend die motorischen Meilensteine. Bei 4 Kindern, die aus verschiedenen Gründen nicht behandelt wurden, kam es bei allen zum Auftreten einer klinisch faßbaren spinalen Muskelatrophie (bei 3 Kindern einem Typ II entsprechend, bei einem Kind einem Typ IIIa).</p> <p>Die Tatsache, dass die im Screening-Programm gefundene Inzidenz an Patienten mit einer homozygoten Deletion im <i>SMN1</i>-Gen, im Wesentlichen den Zahlen entspricht, welche in einer Registerstudie bei symptomatischen Patienten ermittelt wurde (4), schließt aus, dass dieser Effekt durch eine zufällige Selektion besonders günstiger Verläufe zu erklären ist.</p> <p>Diese Einschätzung entspricht auch der Stellungnahme des IQWiG zum Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie, die das IQWiG aufgrund der Datenlage als einen erheblichen Nutzen für Patienten mit 2 und 3 Kopien des <i>SMN2</i>-Gens bewertet hat (5).</p> <p>Daten zu Patienten mit 4 <i>SMN2</i>-Kopien sind naturgemäß schwerer zu erheben, da eine längere Verlaufsbeobachtung für eine endgültige Abschätzung notwendig ist. Die Erfahrungen in den Pilotprojekten legen trotzdem nahe, dass auch bei dieser Gruppe von Patienten ein Zusatznutzen in dem Sinn wahrscheinlich ist (6), dass der Untergang von Motoneuronen verhindert und ein normaler Aufbau der neuromuskulären Einheit ermöglicht wird. Aufgrund dieser Einschätzung wird von der amerikanischen Arbeitsgruppe ebenfalls die frühe Behandlung empfohlen (7).</p>	<p>(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.</p> <p>Da sich die für die Nutzenbewertung berücksichtigte Evidenz für präsymptomatische Patienten auf Basis der Anzahl der <i>SMN2</i>-Genkopien unterscheidet, erfolgt eine Aufteilung in nachfolgende Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 <i>SMN2</i>-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 <i>SMN2</i>-Genkopien:</u></p> <p>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 <math>\leq 12</math> Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).</p> <p>Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer <math>\leq 12</math> Wochen) der Studie</p>



Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  Bewertung, die oben genannte Erwägungen berücksichtigt.	<p>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.</p> <p>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>.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen) gleichen oder besser sind.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Der aus der Studie ENDEAR abgeleitete erhebliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu BSC kann folglich auf präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patienten ergibt sich für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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 (&lt; 25, ≥ 25 bis &lt; 44, ≥ 44 Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Innerhalb der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer &lt; 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten besser eignet, wurde die Teilpopulation mit &lt; 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.</p> <p>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 &gt; 2 Jahre alt waren.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständigen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen screening in Deutschland<sup>2</sup>. betont, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die Behandlung mit Nusinersen bereits präsymptomatisch erfolge.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lässt, korreliert die Anzahl der SMN2-Kopien mit dem Schweregrad der Erkrankung. Präsymptomatische Patienten mit 3 SMN2-Genkopien entwickeln mehrheitlich (zu ca. 55%) 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.</p> <p>Zusammengenommen liegen auf Basis der berücksichtigten Evidenz Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiertes 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Müller-Felber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>verbundenen Unsicherheiten kann auch lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## **Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber**

Leiter des Zentrums für neuromuskuläre Erkrankungen  
und klinische Neurophysiologie

**Dr. von Haunersche Kinderklinik**  
Universitätsklinik LMU

Lindwurmstr.4 , 80337 München

Tel: +49 (89) 4400-55110

Fax: (089) 4400-55112

E-Mail: [wolfgang.mueller-felber@med.uni-muenchen.de](mailto:wolfgang.mueller-felber@med.uni-muenchen.de)

[www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de)

[www.kinderspital.de](http://www.kinderspital.de)



## Literaturverzeichnis

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, 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. *Neuromuscular disorders* : NMD. 2018;28(3):208-15.
2. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-15.
3. Vill KS, O; Blaschek,, A; Gläser, D, Nennstiel, U; Wirth, B; Burggraf, S; Röschinger, W; Becker, M; Czibere, L; Durner, J; Eggermann, K; Olgemüller, B; Harms, E; Schara, U; Kölbl, H; Müller-Felber, W; . Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Germany – Clinical Results after Two Years *Orphanet journal of rare diseases.* 2021;in print.
4. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet journal of rare diseases.* 2019;14(1):152.
5. IQWiG. SMA-Neugeborenencreening Abschlußbericht. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/s-projekte/s18-02-neugeborenencreening-auf-spinale-muskelatrophie-sma10782html>. 2020.
6. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):109-17.
7. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100.

## 5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Datum	21. März 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Nusinersen/Spinraza veröffentlicht am 1. März 2021
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. ( <a href="http://www.neuropaediatrie.com">www.neuropaediatrie.com</a> ) vertreten durch Prof. Dr. Janbernd Kirschner Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt Dr. med. Andreas Ziegler

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesellschaft für Neuropädiatrie bedankt sich für die Möglichkeit einer Stellungnahme zu der Nutzenbewertung von Nusinersen zur Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA).</p> <p>Seit der Markteinführung von Nusinersen im Jahr 2017 hat sich die Versorgungslandschaft und die Perspektive für betroffene Patientinnen und Patienten und Ihre Familien in Deutschland dramatisch verändert. Die SMA tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa 1:8.000 Neugeborene auf. Damit werden jedes Jahr etwa 100 Menschen mit SMA geboren. Über die Hälfte der Betroffenen sind von einer schweren Verlaufsform betroffen, die unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tode oder zur Abhängigkeit von einer dauerhaften Beatmung führt. Die Einführung der Therapie mit Nusinersen hat zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität und Morbidität geführt. Deutlich weniger Patientinnen und Patienten sind heutzutage auf eine Beatmung oder eine künstliche Ernährung angewiesen, was sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren Outcome verbunden ist. Mit der geplanten Aufnahme der SMA-Diagnostik in das allgemeine Neugeborenenenscreening und einer dadurch möglichen präsymptomatischen Therapie erwarten wir eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.</p> <p>Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass die regelmäßige intrathekale Therapie mit Nusinersen bei den meisten Patientinnen und Patienten auch über mehrere Jahre problemlos möglich ist.</p> <p>Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) als</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA.  In vielen Punkten stimmen wir mit der Dossierbewertung überein. Unsere Stellungnahme beschränkt sich auf die Punkte, bei denen wir eine Korrektur für geboten halten.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Wir stimmen zu, dass es sich bei der SMA um ein Krankheitsspektrum handelt und zwischen den einzelnen Typen ein fließender Übergang besteht. Allerdings halten wir es für nicht angemessen alle Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsbeginn &gt; 6 Monate zum Zwecke der Nutzenbewertung in eine einzige Gruppe einzuteilen. Der Krankheitsverlauf im Kindes- und Jugendalter zeigt eine deutliche Dynamik und unterscheidet sich damit erheblich von dem bei Erwachsenen. Auch liegt für das Kindesalter eine doppelblinde Studie zur Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu einer Sham-Kontrollgruppe vor (CHERISH). Wir halten es deshalb für sinnvoll, die Nutzenbewertung für SMA im Kindes- und Jugendalter gesondert vorzunehmen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Getrennte Nutzenbewertung für Kinder- und Jugendliche mit später beginnender SMA (&gt; 6 Monate).</p>	<p>Im Beschluss wurde auf Basis der Phänotypeneinteilung der Fachliteratur und der vorgelegten Studiendaten eine Aufteilung in die Patientengruppen mit 5q-SMA Typ 1, 5q-SMA Typ 2, 5q-SMA Typ 3 / 4 und präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA vorgenommen, unter der Berücksichtigung, dass die Subtypen ein phänotypisches Kontinuum repräsentieren können.</p>
	<p><u>Anmerkung:</u> Bei der CHERISH Studie handelt es sich um eine doppelblinde, Sham-kontrollierte Studie, an der sich auch zwei Zentren in Deutschland beteiligt haben. Wir begrüßen es sehr, dass der pU sich trotz der Seltenheit der Erkrankung (Orphan Drug) für ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign entschieden hat, um die Wirksamkeit von Nusinersen zu prüfen. Es ist für uns aus der Nutzenbewertung nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse der</p>	<p>Bei der Studie CHERISH ergeben sich zum einen Unsicherheiten aus dem von der Fachinformation abweichenden Dosierungsintervall, da die Patienten im Interventionsarm im Studienverlauf nur 3 statt 4 Aufwärtigungsdosen Nusinersen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten erhielten.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CHERISH Studie im Gegensatz zum ersten Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2017 diesmal nicht berücksichtigt wurden. Die an der Studie beteiligten Hauptprüfer, waren international anerkannte SMA-Expertinnen und Experten. Die meisten Prüfzentren waren kontinuierlich in die Entwicklung entsprechender Therapieempfehlungen für die SMA involviert. Die These, dass Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie kein BSC erhalten haben, ist formal und inhaltlich nicht korrekt.</p> <p>Korrekt ist, dass im Rahmen der Studie ein größerer Abstand der Dosierungen gewählt wurde. Dadurch kann es jedoch allenfalls zu einer Unterschätzung des Therapieeffektes kommen. Einschränkungen ergeben sich lediglich bei der Interpretierbarkeit der UEs.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse der CHERISH Studie sollten bei der Nutzenbewertung für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (&gt; 6 Monate) berücksichtigt werden. Gegenüber der Nutzenbewertung von 2017 besteht hier kein Änderungsbedarf.</p>	<p>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.</p> <p>Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Die vorliegende Nutzenbewertung sieht bei Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC für <u>präsymptomatische</u> Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Einschätzung widerspricht der klinischen Erfahrung und auch den bisherigen Ergebnissen im Rahmen des Pilotprojekts zum Neugeborenenenscreening in Deutschland deutlich. Dabei zeigt sich, dass ein präsymptomatischer Therapiebeginn bei vielen Patientinnen und Patienten eine normale oder fast normale motorische Entwicklung ermöglicht.</p> <p>In den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Einführung des Neugeborenenenscreenings auf SMA vom 17.12.2020 ist dementsprechend auch folgender Hinweis zur Therapie mit Nusinersen zu finden: „Zu dem Vergleich prä- versus frühsymptomatischer Therapiebeginn lagen Daten vor. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied für den Endpunkt ‚Erreichen motorischer Meilensteine‘ und somit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn.“</p> <p>Wenn sich bereits zwischen präsymptomatischer und frühsymptomatischer Therapie ein dramatischer Unterschied zeigt, sollte dieser zwischen präsymptomatischer Therapie + BSC und BSC allein eher noch größer sein. Aufgrund unserer bisherigen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA Daten der laufenden, offenen, 1-armigen 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 Neugeborenenenscreenings auf 5q-assoziierte SMA<sup>1</sup> vorgenommene Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns.</p> <p>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</p>

<sup>1</sup> IQWiG Abschlussbericht (S18-02): Neugeborenenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Erfahrungen mit dem präsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusinersen ist es schwer nachvollziehbar, den Zusatznutzen hier als nicht quantifizierbar einzustufen. Aus klinischer Perspektive ist dies die Gruppe, die am meisten von der Therapie profitiert.</p> <p>In diesem Kollektiv ist ein randomisierter Vergleich zwischen BSC + Nusinersen vs. BSC alleine aus Sicht der Fachgesellschaft in hohem Maß unethisch und das Fehlen dieses Vergleichs kann daher in der Beurteilung eines Zusatznutzens nicht negativ ausgelegt werden.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sollten auch die kürzlich publizierten Ergebnisse über das klinische Outcome nach zwei Jahren des Pilotprojekts zum Neugeborenenenscreening auf SMA in Deutschland berücksichtigt werden (Vill et al. 2021). Hier bestätigt sich der dramatische Effekt der Therapie mit Nusinersen im Vergleich zu dem bekannten Verlauf bei BSC. Für die Details zu dieser Publikation verweisen wir auf die Stellungnahme von Prof. Wolfgang Müller-Felber, als Leiter des Pilotprojekts.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Zusatznutzen für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA sollte quantifiziert werden. Dabei sollten auch die Ergebnisse</p>	<p>präsymptomatischen Patienten mit 5q-assoziierten SMA ebenfalls nicht relevant.</p> <p>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.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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 <math>\leq 12</math> Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).</p> <p>Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer <math>\leq 12</math> Wochen) der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patienten übertragen lässt. Hierfür wurden aus der Studie NURTURE ausschließlich Patienten mit 2</p>



Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Pilotprojekts zum Neugeborenenenscreening in Deutschland berücksichtigt werden.</p>	<p>SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie ENDEAR ausschließlich Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.</p> <p>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>.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen) gleichen oder besser sind.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Der aus der Studie ENDEAR abgeleitete erhebliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu BSC kann folglich auf präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patienten ergibt sich für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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 (&lt; 25, ≥ 25 bis &lt; 44, ≥ 44 Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Innerhalb der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer &lt; 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</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten besser eignet, wurde die Teilpopulation mit &lt; 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.</p> <p>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 &gt; 2 Jahre alt waren.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständigen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen screening in Deutschland<sup>2</sup>. betont, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die Behandlung mit Nusinersen bereits präsymptomatisch erfolge.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lässt, korreliert die Anzahl der SMN2-Kopien mit dem Schweregrad der Erkrankung. Präsymptomatische Patienten mit 3 SMN2-Genkopien entwickeln mehrheitlich (zu ca. 55%) 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.</p> <p>Zusammengenommen liegen auf Basis der berücksichtigten Evidenz Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiertes 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</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>verbundenen Unsicherheiten kann auch lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

## 5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Nusinersen (Spinraza®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nusinersen (Spinraza®) von Biogen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Nusinersen ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best Supportive Care fest.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung drei Fragestellungen.</p> <p>Für (A) Patienten mit 5q-assoziiierter SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1) sieht das Institut einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus einer randomisiert-kontrollierten Studie mit Vorteilen bei der Mortalität und Morbidität.</p> <p>Für (B) Patienten mit 5q-assoziiierter SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4) sei der Zusatznutzen nicht belegt. Hier seien keine relevanten Daten vorgelegt worden.</p> <p>Für (C) präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiierter SMA sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich auf der Basis einer einarmigen Studie und unter Berücksichtigung der Evidenzübertragung aus der Patientengruppe (A).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Evidenz aus der CHERISH-Studie und dem SMARtCARE Register ist zu berücksichtigen</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt das IQWiG nicht die die vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie CHERISH. Für sie sei insb. die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sicher gewährleistet. Die Angaben seien dabei nicht ausreichend, um von der entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>Diese Einschätzung des IQWiG ist nach Auffassung des vfa kritisch zu hinterfragen. Es gibt keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass in der Studie eine bestmögliche supportiven Therapie vernachlässigt wurde. Zugleich ist darauf hinzuweisen, dass der G-BA in seiner Erstbewertung die CHERISH-Studie explizit als eine BSC-kontrollierte Studie berücksichtigt und auf der Grundlage dieses Vergleiches einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Der generelle Ausschluss der Studie erscheint folglich nicht sachgerecht.</p> <p>Als eine wesentliche Limitation für das Verfahren der Nutzenbewertung ergibt sich daraus, dass dem Hersteller die Möglichkeit genommen wird zu den ggf. im Addendum zu bewertenden Ergebnissen entsprechend Stellung zu nehmen.</p> <p>Zu kritisieren ist zudem, dass in der Nutzenbewertung des IQWiG keine Bewertung der vorgelegten Daten aus dem SMARtCARE Register erfolgt. Die Daten aus dem Register sind sowohl aktuell wie auch perspektivisch von höchster Relevanz für die</p>	<p>Bei der Studie CHERISH ergeben sich zum einen 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. 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.</p> <p>Trotz der genannten Unsicherheiten kann die randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie CHERISH aus Sicht des G-BA für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie und sollten ebenfalls berücksichtigt werden.	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschiede im Versorgungsstandard in den jeweiligen Ländern im Vergleich zu Deutschland bestehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Zusammenfassend sind die vorgelegten Daten aufgrund der großen Unsicherheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patienten mit 5q-assoziiertes 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.</p>
<p><b>Einstufung des Zusatznutzens für die Fragestellung (C) nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Für (C) präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich auf der Basis einer einarmigen Studie und unter Berücksichtigung der Evidenzübertragung aus der Patientengruppe (A). Dabei stellt das IQWiG fest, dass sich <i>„konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im</i></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie liegen für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA Daten der laufenden, offenen, 1-armigen 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 Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziiertes SMA<sup>1</sup></p>

<sup>1</sup> IQWiG Abschlussbericht (S18-02): Neugeborenen Screening auf 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Vergleich mit einem früh-symptomatischen Therapiebeginn“ zeigt. Vor dem Hintergrund der besseren Ergebnisse ist es nicht nachvollziehbar, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von erheblich auf nicht-quantifizierbar ersetzt wird und zugleich auch die Wahrscheinlichkeit von Hinweis auf Anhaltspunkt heruntergestuft wird. Die Berücksichtigung der Limitationen einer einarmigen Studie sowie der Evidenzübertragung wären hinreichend über die Bewertung der Wahrscheinlichkeit abgebildet.</i></p>	<p>vorgenommene Einschätzung zum Nutzen eines präsymptomatischen Therapiebeginns.</p> <p>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-assoziierten SMA ebenfalls nicht relevant.</p> <p>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.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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 ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).</p> <p>Es wurde daher geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen vs. BSC bei Patienten mit frühsymptomatischem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiebeginn (Krankheitsdauer <math>\leq</math> 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.</p> <p>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>.</p> <p>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 <math>\leq</math> 12 Wochen) gleichen oder besser sind.</p> <p>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.</p> <p>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-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Der aus der Studie ENDEAR abgeleitete erhebliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Nusinersen im Vergleich zu BSC kann folglich auf präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patienten ergibt sich für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden. In der Studie CHERISH war die Krankheitsdauer in Terzilen (&lt; 25, ≥ 25 bis &lt; 44, ≥ 44 Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Innerhalb der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer &lt; 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 &lt; 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.</p> <p>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 &gt; 2 Jahre alt waren.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dezember 2020 zur Aufnahme der 5q-assoziierten SMA in das Erweiterte Neugeborenen-Screening herangezogen und berücksichtigt.</p> <p>Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständigen unter Bezugnahme auf die Follow-up Daten des Pilotprojektes zum Neugeborenen-Screening in Deutschland<sup>2</sup>. betont, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die Behandlung mit Nusinersen bereits präsymptomatisch erfolge.</p> <p>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 Krankheitschwere, 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.</p> <p>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%) einen schweren Krankheitsverlauf vom Typ 2<sup>2</sup>, der ohne Therapie mit</p>

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Zusammengenommen liegen auf Basis der berücksichtigten Evidenz Anzeichen dafür vor, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen bei Kindern mit 5q-assoziiertes 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.</p> <p><u>präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien:</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

## Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Nusinersen (D-614)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2021  
von 14:00 Uhr bis 15:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel  
Frau Gleißner  
Herr Dr. Schmid  
Frau Dr. Schneller

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

Frau Sturm  
Herr Fecker

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Hagenacker  
Frau Prof. Dr. Walter

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (DGNS)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Felber

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

Frau Prof. Schara-Schmidt  
Herr Prof. Dr. Kirschner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses am Dienstag nach Ostern. Heute haben wir einen kleineren Anhörungsmarathon, der morgen fortgesetzt wird. Wir sind jetzt bei Nusinersen, Neubewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-Grenze als Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen Biogen GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Professor Wolfgang Müller-Felber von der Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Novartis Gene Therapies und Roche Pharma AG sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wieder Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Biogen müssten Frau Patel, Frau Gleißner, Herr Dr. Schmid und Frau Dr. Schneller anwesend sein – jawohl. Für Roche müssten Frau Sturm und Herr Fecker da sein – ja –, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Hagenacker und Frau Professor Dr. Walter – ja –, für die Arbeitsgruppe Neugeborenencreening in der Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Müller-Felber – er fehlt noch; da machen wir ein Fragezeichen dran –, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Frau Professor Schara-Schmidt und Herr Professor Dr. Kirschner – ja –, und für den vfa ist wieder Herr Rasch anwesend. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Somit würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar vorzutragen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Biogen? – Frau Patel, wie immer. – Dann fangen Sie an, Frau Patel; Sie haben das Wort.

**Frau Patel (Biogen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Wir sind jetzt in der zweiten Bewertung von Nusinersen. Die erste Bewertung basierte auf zwei Phase-III-Studien, die randomisiert, schein kontrolliert und doppelblind waren, also eine sehr gute Evidenz für ein Orphan Drug. Beide Studien wurden damals vom G-BA anerkannt, weil sie dem deutschen Versorgungskontext entsprachen, und zwar die Einschlusskriterien, die Endpunkte und auch die Operationalisierung. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft. Das erste Verfahren ergab auch einen erheblichen und beträchtlichen Zusatznutzen, unabhängig davon, dass es ein Orphan-Verfahren war. In der zweiten Nutzenbewertung, vom IQWiG bis jetzt durchgeführt, wurde die CHERISH-Studie nicht anerkannt, obwohl der G-BA sie ja schon einmal anerkannt hatte. Dies können wir heute gern intensiver besprechen.

Im ersten Verfahrensbeschluss wurden weitere Daten angefordert, und zwar langfristige Daten. Dafür haben wir jetzt die Scheinstudie vorgelegt, ohne weitere Sicherheitsbedenken. Dazu wurden noch adulte Daten angefragt. Diese haben wir auch vorgelegt, und zwar im Rahmen der Registerdaten mit einem Durchschnittsalter von etwa 30 Jahren und bis zu 75 Jahren. Zum ersten Mal haben wir in dieser Bewertung und in diesem Dossier auch Daten zu SMA Typ 3 vorgelegt. Wir konnten einmal eine Subpopulation aus der CHERISH-Studie identifizieren, die den SMA Typ 3 hatten, und ergänzend Registerdaten, die hier auch zum ersten Mal für SMA vorgetragen werden.

Noch ein paar Worte zum Register und zu den Registerdaten. Wir haben für diese AMNOG-Bewertung mehrere Register angeschaut. Wir brauchen ja sowohl Patienten, die Nusinersen erhalten, als auch solche, die BSC erhalten, weil BSC unsere zVT ist. Wir haben einen Screeningfragebogen herausgeschickt, um genau diese Daten anzufragen, auch Follow-up-Zeiträume, Endpunkterhebungen



und Baseline-Daten, um eine möglichst homogene Gruppe zu erhalten. Diese Fragebogen gingen an sämtliche Register weltweit, auch in USA, in UK, Italien, Spanien, Deutschland und auch in Polen und Griechenland. Wir haben genau drei Register mit homogenen Daten gefunden. Das waren das deutsche SMARtCARE-Register, das spanische CuidAME-Register und das italienische ISMAR-Register.

Grundsätzlich wurde die Datenfreigabe nach einem bestehenden SAP gemacht, und die Daten wurden an eine akademische Einrichtung geschickt, und zwar an das Institut für Healthcare Sciences, Abteilung Biostatistik, unter der Leitung von Frau Professor Sormani an der Universität von Genua in Italien; denn die italienischen Daten durften Italien nicht verlassen. Deswegen haben wir eine dortige akademische Institution ausgewählt. Die Konkretisierung der Analysen wurde dort vorgenommen, und die Datenhoheit sowie die Auswertung waren immer in der Hand der akademischen Einrichtung. Trotz aller methodischen Herausforderungen konnten wir in diesen Daten einen sehr hohen Effekt von Nusinersen sehen. Auch die Statistiker haben uns gesagt, sie würden von Orphan normalerweise nur Hintergrundrauschen wahrnehmen, und waren selber überrascht, einen so klaren Effekt für Nusinersen zu sehen. Diese Daten bestätigen übrigens auch die bisher publizierten Daten.

Noch ein paar Worte zur NURTURE-Studie. Die Daten der NURTURE-Studie beinhalten die präsymptomatischen Patienten; auch sie sollten wir nach dem Beschluss des G-BA in der ersten Bewertung jetzt noch einmal vorlegen. Der dramatische Effekt von Nusinersen zeigt sich auch bei den präsymptomatischen Patienten, wie auch der G-BA bei der Umsetzung der SMA-Testung im Neugeborenen-Screening festgestellt hat. Ich erinnere mich gut an die damalige Anhörung beim IQWiG mit Herrn Professor Windeler, als es um das Neugeborenen-Screening ging und der dramatische Effekt von Nusinersen für diese Patienten besprochen wurde; deswegen tritt die Methodik auch etwas in den Hintergrund.

Abschließend möchte ich sagen, dass es einen Zusatznutzen von Nusinersen für alle SMA-Patienten gibt. Selten gibt es ein Produkt mit einer so hohen Wirksamkeit und so wenig Nebenwirkungen über die akuten hinaus, keine zusätzlichen für die Patienten, die es länger nehmen oder älter sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Patel, für diese Einführung. – Ich hätte zwei Fragen, wobei die zweite eigentlich zum Teil durch das, was Sie gesagt haben, schon beantwortet ist. Die erste Frage geht primär an die klinischen Sachverständigen, aber auch an den pU. Sie haben zu Recht darauf hingewiesen, dass das IQWiG die CHERISH-Studie aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung der zVT – das war hier BSC – nicht berücksichtigt hat. Frage an die Sachverständigen und dann sekundär an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sehen Sie das? Wurde in der Studie eine dem deutschen Versorgungskontext entsprechende bestmögliche supportive Therapie in beiden Studienarmen durchgeführt?

Zweite Frage – das müsste dann vielleicht von Ihnen noch einmal bestätigt werden, Frau Patel –: Wir haben uns gefragt, wieso für die Registeranalyse nur Registerdaten aus Italien, Spanien und dann eben aus dem SMARtCARE-Register herangezogen worden sind, nicht aber die US-amerikanischen Daten. Sie haben ausgeführt, dass Sie alle Register angeschrieben haben und eben nur SMARtCARE, Italien und Spanien homogene Daten gehabt hätten, die dann in Italien ausgewertet worden sind. Das müssten Sie, Frau Patel, dann vielleicht an der Stelle nochmals bestätigen, damit auch klar ist, wieso dieser Punkt hier so beantwortet worden ist.

Aber zunächst einmal die Frage an die Kliniker: Ist BSC in der CHERISH-Studie aus Ihrer Sicht entsprechend dem deutschen Versorgungskontext umgesetzt? – Ich frage einfach: Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? – Frau Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Wer ist mit Klinikern gemeint?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die klinischen Sachverständigen. Sie können schon anfangen, Frau Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Ich habe leider eine Kehlkopfentzündung; ich hoffe, Sie verstehen mich trotzdem. Es ist kein Corona.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir verstehen Sie gut.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Zum einen waren zwei deutsche Zentren in der CHERISH-Studie. Ich finde, das spricht schon mal ganz klar dafür, dass der deutsche Kontext umgesetzt wurde. Dann sind die Standard-of-Care-Richtlinien international und eigentlich für alle, die diese Patienten in mehr als zwei Stück behandeln, bindend und umgesetzt. Ich halte dieses Argument, dass der deutsche Versorgungskontext da nicht abgebildet werde, nicht für stichhaltig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hagenacker, Sie hatten sich auch bewegt. Wer den Kopf bewegt, ist dran.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Dem schließe ich mich an. Es ist ja auch so, dass dieser Standard of Care in mehreren Publikationen und in mehrteiligen Publikationen niedergelegt ist, und das auch von Vertretern der Länder, die an diesen Studien teilgenommen haben und die dafür auch die ausgewiesenen Experten und Expertenzentren sind. Von daher finden wir den Punkt sehr schwer nachvollziehbar, dass da der Standard of Care nicht einheitlich gewesen sein soll. Das sehen eigentlich immer alle Länder, die an den Studien teilgenommen haben, gleich so und orientiert an den publizierten Standard-of-Care-Richtlinien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hagenacker. – Sonstige Ergänzungen? – Ich sehe jetzt keine.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Vielleicht kann ich das formal für die Neuropädiatrie auch noch einmal nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte. Wunderbar. – Jetzt habe ich noch mal Frau Patel und dann die erste Frage von Frau Wieseler.

**Frau Patel (Biogen):** Dazu würde Herr Schmid kurz Stellung nehmen.

**Herr Dr. Schmid (Biogen):** Auch aus unserer Sicht lässt sich das bestätigen, was die Experten jetzt gesagt haben. Ich möchte nur gern noch ergänzen, dass 56 Prozent der Patienten aus Nordamerika und 33 Prozent aus Europa stammten. Hinsichtlich der supportiven Maßnahmen, die innerhalb der Studie angewandt wurden, sieht man auch keinen relevanten Unterschied zu Baseline zwischen der BSC-Gruppe und der Nusinersen-Gruppe. Die Ärzte durften dann im weiteren Verlauf der Studie auch alle Maßnahmen einsetzen, um eben das beste Outcome für die Patienten zu erreichen. Das wurde in beiden Armen gleichwertig gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gern auch da vielleicht noch einmal erläutern, wie wir zu dem Schluss gekommen sind, dass die BSC nicht umgesetzt ist oder dass wir nicht wissen, ob die BSC in dieser Studie umgesetzt ist. Erstens unterscheiden sich die ENDEAR und die CHERISH in ihren Studienprotokollen, was die Begleittherapie und was die Anschlusskriterien angeht: Während in der ENDEAR-Studie in den Einschlusskriterien im Grunde genommen die BSC schon implementiert ist, ist das in der CHERISH-Studie nicht der Fall. Das heißt, wir haben aus den Einschlusskriterien keine Information darüber, dass die BSC hier tatsächlich umgesetzt wird.

Das Zweite ist in der Tat die Zusammensetzung der Zentren und der Patienten in dieser Situation. – Herr Schmid, Sie haben darauf hingewiesen, dass 56 Prozent der Patienten aus Nordamerika stammen; das ist richtig. Wir sehen da innerhalb des Dossiers eine Inkonsistenz. Bei den Registern schließen Sie die nordamerikanischen Patienten aus, weil da angeblich der deutsche Versorgungskontext nicht umgesetzt ist und das nicht homogen ist, und in der CHERISH-Studie schließen Sie die amerikanischen Patienten ein, ohne dass wir irgendeine Information zu der Therapie dieser Patienten haben. Wenn Sie sagen, dass sich die supportiven Maßnahmen an Baseline nicht unterscheiden, dann ist das für mich erst einmal kein Zeichen dafür, dass die BSC umgesetzt ist. Das kann auch einfach heißen: Keiner der Patienten in diesen beiden Gruppen hat eine BSC bekommen. Insbesondere zeigen Sie dann auch im Dossier keine Auswertung der Hintergrundtherapie nach den unterschiedlichen Regionen.

Also, auf der einen Seite haben wir im Dossier selbst keine Daten, die die Einschätzung der Experten hier jetzt unterstützen. Auf der anderen Seite haben wir diese inkonsistente Situation, dass Sie sagen: Die amerikanischen Patienten in der CHERISH, das ist okay, aber die amerikanischen Patienten im Register können wir nicht heranziehen, weil das zu sehr vom deutschen Versorgungskontext abweicht. In dieser Gemengelage sind wir einfach zu dem Schluss gekommen, dass wir nicht sicher sein können, dass die BSC in der CHERISH umgesetzt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Patel dazu.

**Frau Patel (Biogen):** Wir würden jetzt gerne noch einmal dazu antworten, zunächst zu dem Unterschied Register, Versorgungskontext und der CHERISH-Versorgungskontext. Das sind zwei verschiedene Sachen. Frau Gleißner wird dazu was sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (Biogen):** Zum Thema Register. Welche Register haben wir ausgewählt? Wir haben, wie Frau Patel eingangs bereits erwähnt hat, eine ausführliche Recherche gemacht. Wir haben Registerbetreiber innerhalb Europas angeschrieben, um die Qualität dieser Register und auch der enthaltenen Daten sicherzustellen. Ein wesentliches Kriterium war dabei, dass alle Register einen Follow-up-Zeitraum von mindestens sechs Monaten sicherstellen mussten. Aus dem Grund sind sehr viele Register nicht analysierbar gewesen. Das war das Hauptkriterium, was wir verwendet haben.

(Frau Patel (Biogen): Und die Endpunkte!)

Zudem mussten sie natürlich die Endpunkte entsprechend operationalisiert haben, wie das auch im SMARtCARE-Register geschehen ist, und auch diese Endpunkte mussten auswertbar sein. Das war der Hauptgrund, warum wir uns am Ende für die Auswertung aus dem CuidAME-Register, aus dem SMARtCARE- und dem ISMAR-Register entschieden haben, weil dort genau diese Tatsachen gewährleistet werden konnten.

**Frau Patel (Biogen):** Zum BSC-Arm würde Herr Schmid ergänzen, welche supportiven Maßnahmen genau in der CHERISH vorgenommen worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schmid.

**Herr Dr. Schmid (Biogen):** In der CHERISH-Studie wurden als supportive Maßnahmen unter anderem die Physiotherapie und auch die Verwendung eines Rollstuhls eingeführt. Hier hat man es sich zu Baseline und auch für beide Arme angeschaut; da war kein Unterschied.

Noch einmal auf Ihre Frage hinsichtlich ENDEAR und CHERISH: Wir schauen uns da natürlich zwei unterschiedliche Patientenpopulationen an. Zum einen haben wir die infantile Form und zum anderen die später einsetzende Form. Das zeigt sich auch in den Registerdaten, zum Beispiel insofern, als bei der später einsetzenden Form wesentlich weniger supportive Maßnahmen für die Patienten notwendig sind als zum Beispiel bei der infantilen Form

(Frau Patel (Biogen): Und auch andere!)

und auch andere – natürlich, ganz klar. Deshalb ist es meines Erachtens verständlich, dass man bei ENDEAR eindeutige Vorgaben gemacht hat und bei CHERISH die Vorgaben so nicht gemacht hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt zu dem Widerspruch innerhalb des Dossiers kommen, weil der gerade von der Firma Biogen nicht aufgelöst wurde. Es ist beschrieben worden, dass es ein Mindest-Follow-up geben sollte, dass Endpunkte untersucht worden sein sollten und dass man diesbezüglich Homogenität herstellen wollte – alles nachvollziehbar.

Nur: Das US-amerikanische Register ist einer von drei Standorten eines gemeinsamen Registers, die ausweislich Ihres Dossiers alle nach dem gleichen ECRF arbeiten. Insofern gibt es an der Stelle weder irgendwelche Inhomogenitäten mit Endpunkten, noch gibt es offensichtlich Inhomogenitäten mit Follow-up-Zeitpunkten etc. Das beschreiben Sie auch gar nicht in Ihrem Dossier, sondern in Ihrem Dossier schreiben Sie, Sie könnten die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht sicherstellen. Das ist Ihr Grund, warum Sie die US-amerikanischen Daten ausgeschlossen haben.

Ich erinnere mich noch sehr gut an die mündliche Anhörung bzw. an den Workshop – so muss man es eher nennen – zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen, wobei das auch ein sehr großer Diskussionspunkt war, weil da auch über die Eignung des Registers der Firma Novartis diskutiert wurde, das ja ganz primär oder nahezu ausschließlich in Nordamerika erstellt wurde und wo es doch eine sehr große Einheitlichkeit dazu gab, dass aufgrund der entsprechenden Versorgungssituation – so nenne ich es einfach mal – eben gerade nicht die Übertragbarkeit gewährleistet werden kann. Insofern konnten wir durchaus verstehen, dass Sie sagen: Die US-amerikanischen Daten sind für die Registerauswertung nicht zu gebrauchen. – Wir sehen nur den Widerspruch innerhalb Ihres Dossiers an verschiedenen Stellen. Wenn das in den Studien anders sein sollte, dann ist das möglicherweise dadurch nachvollziehbar, dass Sie durch das Studienprotokoll ganz spezifische Vorgaben machen.

Nur: Das haben Sie in der CHERISH-Studie im Gegensatz zu der anderen Studie nicht gemacht. Weil ich eben auch gehört habe, na ja, das sind ja nur Zentren, die mindestens ein oder zwei Patienten behandeln, sage ich an dieser Stelle: Das sind natürlich die Patienten in den Registern ganz genauso. Die behandeln auch nur mindestens ein oder zwei Patienten.

Also, entweder gewährleistet die alleinige Behandlung von SMA-Patienten einen hohen Versorgungsstandard – dann wären auch die Registerdaten relevant –, oder sie gewährleisten es nicht; dann müsste man erwarten, dass in der CHERISH-Studie entsprechende Vorgaben gemacht werden, mindestens aber aufgrund des Verlaufs in der Studie dargestellt wird, was denn dort konkret gemacht worden ist. Es bleibt auch ziemlich offen, was Sie zum Beispiel in Ihrem Dossier bezüglich der US-amerikanischen Zentren, die die Registerdaten bereitgestellt haben, konkret mit „Unterschiedlichkeit bezüglich Versorgungsstandard und bezüglich BSC“ gemeint haben. Denn dann könnte man danach ja gucken: Ist das eine andere Intensität von Physiotherapie? Ist das eine andere Intensität von Visiten? Sind das andere Dinge? Das gilt es ja tatsächlich einmal zu beschreiben und zu analysieren, warum Sie das bei den Registern so sehen und bei der CHERISH-Studie anders sehen, ohne konkrete Vorgaben zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Patel, dann Frau Dr. Schneller und anschließend Herr Kirschner.

**Frau Patel (Biogen):** Frau Gleißner würde noch einmal kurz Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (Biogen):** Ich möchte noch einmal zum Thema CHERISH-Studie ergänzen, welche Patienten da eingeschlossen wurden. Es ist schon in den Ausschlusskriterien definiert, dass Patienten mit dauerhafter Beatmung und gastrointestinaler Unterstützung eben in der Studie nicht eingeschlossen worden sind, ähnlich wie das in der ENDEAR auch konkret beschrieben worden ist. –

(Frau Patel (Biogen): Gib an Susanne weiter!)

– Anschließend möchte ich gerne Frau Schneller dazu das Wort geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fürs Protokoll: Diejenige, die immer dazwischen redet, ist Frau Patel, die beim pharmazeutischen Unternehmer die Regie führt; wir müssen diese Zwischenrufe ja irgendwie protokollarisch zuordnen. – Bitte schön, Frau Schneller.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Danke schön. – Ich wollte noch ergänzen, dass die Daten aus dem US-amerikanischen Teil teilweise auf sehr historischen Daten beruhen, auf diesen PNCR, und hier natürlich auch noch kein so stringenter Follow-up eben stattgefunden hat. Es ist einfach so, dass zu wenig Daten für Patienten vorliegen und das Follow-up den Vorgaben in unserem SAP eben nicht entspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schneller. – Herr Professor Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Vielen Dank. – Ich wollte noch einmal auf die CHERISH-Studie zurückkommen und darauf hinweisen – es wurde schon gesagt –, dass die Bedeutung des Standards of Care bei der SMA Typ 1, also bei den Säuglingen, deutlich höher ist, insbesondere was die Beatmung und die Ernährung betrifft, weil wir da teilweise das Problem haben, dass die Prognose, wenn Kinder nicht beatmet werden oder wenn sie unterernährt sind, dadurch massiv verschlechtert wird. In der CHERISH-Studie war das definiert, dass die Kinder keine Beatmungspflichtigkeit und keine Sondenernährungspflichtigkeit haben; vielmehr spielten diese beiden ganz wesentlichen Aspekte für Best Supportive Care im Prinzip in dieser Gruppe aufgrund der Ausschlusskriterien keine Rolle.

Grundsätzlich begrüßen wir natürlich als Fachgesellschaft sehr, dass hier eine randomisierte scheinkontrollierte Studie durchgeführt wurde, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt. Deswegen

waren wir auch von der klinischen Erfahrung her jetzt etwas überrascht, dass solch eine Studie im Prinzip nicht bewertet werden sollte.

Was die Zentren betrifft, gibt es meines Erachtens einen erheblichen Unterschied zu dieser randomisierten multizentrischen internationalen Studie, bei der wirklich nur hochqualifizierte Zentren mitgemacht haben, die alle schon zuvor an mehreren klinischen Studien teilgenommen haben und sich viele der PIs im Prinzip auch an der Entwicklung der Standards of Care beteiligt haben, sodass ich schon denke, dass auch, was die Zentren betrifft, hier ein erheblicher Qualitätsunterschied zu möglichen Registerdaten besteht.

Und der letzte Kommentar noch zu dem RESTORE-Register: Auch da spielt natürlich der Standard of Care eine deutlich größere Rolle, weil es sich eben primär um SMA Typ 1 handelt. Deswegen hatten wir das damals bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eher als nicht geeignet gesehen, weil da eben der Standard of Care eine größere Rolle spielt als bei der SMA Typ 2 und 3 im Rahmen der CHERISH-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kirschner. – Dazu eine Frage von Herrn Kaiser, danach Herr Jantschak und Frau Wieseler. – Herr Kaiser konkret dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank dafür, dass ich kurz dazwischen hineinspringen kann. – Herr Kirschner, Sie hatten gerade beschrieben, dass Sie einen Unterschied zwischen den Zentren sehen, die an einer solchen Studie teilnehmen, die also auch an der Entwicklung von publizierten Standards teilgenommen haben, und der breiten Menge der Zentren in den USA; darauf hatten Sie das ja bezogen. Jetzt wäre meine konkrete Frage: Aber gilt das nicht für die anderen Länder genauso, für Italien und für Spanien? Auch dort sind ja in den Registern nicht nur Daten von Zentren, die tatsächlich an der Definition von Standards teilgenommen haben. Das gilt doch da ganz genauso.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Kirschner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Genau. – Meine Aussagen bezogen sich primär auf die Qualität der CHERISH-Studie, darauf, dass hieran nur hochqualifizierte Zentren teilgenommen haben. Bei den Registern ist es etwas unterschiedlich. Das ISMAR-Register in Italien ist ebenfalls ein Register, das im Prinzip auch nur selektiv gewisse Zentren berücksichtigt. Also, jedes Register hat jeweils noch eine etwas andere Struktur. Aber Sie haben Recht: Bei den Registern ist eher ein Thema, dass die Qualität eventuell nicht an allen Zentren gleich ist. Also, meine Argumentation ging eher in Richtung für die CHERISH-Studie; ich hatte mich darauf bezogen, dass da nur hochqualifizierte Zentren teilgenommen haben, die meiner Meinung nach den Standard of Care im Rahmen der Studie sehr gut eingehalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb hatten Sie dann eben doch Ihre Verwunderung über die Nichtberücksichtigung dieser CHERISH-Studie zum Ausdruck gebracht; so hatte ich es auch verstanden. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Wieseler. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Meine Frage greift jetzt ein wenig das auf, was Herr Kirschner angesprochen hat. Welchen Effekt kann ich eigentlich bei diesen Typ-2-Patienten von einer BSC erwarten? Wäre theoretisch eine bestmögliche Umsetzung von BSC, wenn man jetzt die Annahme trifft, dass das in der CHERISH-Studie nicht stattgefunden hat, in der Lage, die dort gezeigten Effekte bei der Motorik zu nivellieren? Denn die Effekte waren ja groß; wir haben schon einmal festgestellt, dass es ein beträchtlicher Unterschied war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Vielleicht darf ich einmal beginnen. – Insbesondere zu dem letzten Punkt: Ganz klar, Best Supportive Care ist nie in der Lage, das zu produzieren, was wir hier an pharmakologisch bedingten Effekten sehen; denn die Erkrankung – das ist das, was die Natural History Studien auch für den Erwachsenenbereich klar zeigen; für die Kinder können vielleicht die Kollegen von der GNP etwas sagen – verläuft chronisch progredient, alters- oder phänotypisch bedingt mit einer unterschiedlichen Schwere. Aber über Best Supportive Care ist eine eindeutige und anhaltende Verbesserung in dem Ausmaß, wie wir sie in den motorischen Funktions-Scores sehen, auf keinen Fall erklärbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hagenacker. – Frau Professor Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Ich will mich da einfach nur anschließen. Ich habe 30 Jahre lang meinen erwachsenen SMA-Patienten erzählt, wenn ich sie alle halbe Jahre gesehen habe, machen Sie Krankengymnastik, Best Supportive Care, und wenn sie ein halbes Jahr später gekommen sind, waren sie schlechter. Es gibt keine Verbesserung im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Dieser Effekt ist wirklich unfassbar und für die Patienten von wirklich hohem Wert; das muss man wirklich so sagen. Bisher ging es einfach nur kontinuierlich bergab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Walter. – Jetzt für die pädiatrischen Patienten Frau Schara-Schmidt oder Herr Kirschner? – Herr Kirschner hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Ich kann das nur nochmals bestätigen. Vor allen Dingen denke ich: Wichtige Faktoren – wir hatten vorher schon darüber gesprochen – sind die Beatmungspflichtigkeit, die Sondenernährungspflichtigkeit und eventuell die schwere Skoliose, und alle diese Patienten waren im Prinzip in der CHERISH-Studie ausgeschlossen, sodass ich hier auch vom Best Standard of Care einen wirklich relevanten Effekt erwarte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage damit beantwortet? – Okay. Dann Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht noch einmal zu den Ausführungen des pU vor einigen Minuten. Sie wiesen darauf hin, dass Sie ja beschrieben hatten, wie viel Patienten im Rollstuhl sitzen bzw. wie viele Patienten Physiotherapie haben. Also, wenn ich diese Richtlinien lese, dann geht Best Supportive Care natürlich über die Versorgung mit einem Rollstuhl und einer wie auch immer gearteten Physiotherapie hinaus. Das ist ja etwas, was wir auch in anderen Verfahren im Detail diskutiert haben. Es ist einfach unser Problem, dass wir dazu keine detaillierte Information haben.

Ich meine, in der CHERISH sind ja, wenn wir den Phänotyp anschauen, der gemäß Einschlusskriterien und auch gemäß Daten eingeschlossen ist, ausschließlich Patienten vom Typ 2 eingeschlossen. Da frage ich mich jetzt, nachdem Sie noch einmal darauf hingewiesen haben, dass alle Patienten, die eine respiratorische oder Ernährungsunterstützung benötigen, ausgeschlossen worden sind: Was haben wir denn hier überhaupt für eine Patientenklientel? Würde man eigentlich in Typ 2 diese Patienten, die solche Unterstützung benötigen, nicht erwarten? Also, sehen wir hier nur eine Subgruppe der Patienten mit Typ 2 SMA?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen):** Herr Schmid sagt noch mal die Patientengruppe an.

**Herr Dr. Schmid (Biogen):** Wie auch vorher schon erwähnt: Die Patientenpopulation der später einsetzenden SMA ist eine andere als die der infantilen Form der SMA. Ja, die Patienten mit der später einsetzenden Form der SMA, Patienten mit Typ 2 und auch Typ 3 in der CHERISH-Studie, benötigen supportive Maßnahmen, aber weniger – und da möchte ich gern auf die Experten, auf die Therapeuten und Behandler verweisen – die Beatmung oder Ernährungsunterstützung wie die jüngeren Patienten oder die schwer betroffenen Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern, auch wenn Sie jetzt als Therapeuten bezeichnet worden sind, darauf antworten? – Herr Professor Dr. Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Es stimmt natürlich, dass Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die beatmungspflichtig und sondenernährungspflichtig sind, mit SMA Typ 2 hier in der Studie nicht eingeschlossen wurden. Von daher stimmt es, dass die Studie nicht für alle SMA-Typ-2-Patienten offen war. Aber das sind natürlich diejenigen Patienten, bei denen die Therapie wahrscheinlich auch nicht so sinnvoll ist, weil einfach die Krankheit weit fortgeschritten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Professor Walter, trotz Kehlkopfentzündung, dritte Wortmeldung. Bitte!

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Im Erwachsenenbereich haben Sie zum Beispiel Patienten, die praktisch fast nie mehr eine Sonde brauchen und auch keine invasive Beatmung haben, sondern für gewöhnlich eine nichtinvasive Unterstützung; dies betrifft auch nur einen sehr kleinen Teil der Typ-2-Patienten. Man sagt ja: „Time is motor neuron.“ Je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, das heißt, je schlechter die motorische Funktion vor Beginn der Therapie ist, desto weniger kann man einfach retten. Deswegen wäre es nicht sinnvoll. Das ist genauso wie bei einer Muskeldystrophie Duchenne; auch da können Sie die Patienten nicht einfach einschließen, die anschließend diese Outcome Measures gar nicht mehr ausführen können, weil schon so viel Muskel weg ist. Genauso ist es hier. Wenn zu viel Motoneuron untergegangen ist, dann ist es nicht mehr möglich, einen Effekt zu sehen. Deswegen ist es auf jeden Fall richtig, solche Patienten nicht einzuschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Walter. – Herr Professor Hagenacker, Sie haben auch eine Kopfbewegung gemacht, die ich als Meldung interpretiert habe.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Ich wollte noch einmal unterstützen, dass gerade bei den sehr fortgeschrittenen Patienten die Outcome Measurements eben überhaupt nicht zu erfüllen sind, weil sie diese Bereiche der Motorik, um die es bei diesen sehr fortgeschrittenen Patienten geht, dann entsprechend nicht mehr erfassen. Das war ja unter anderem Gegenstand in der allerersten Anhörung, als es um die Einschätzung ging, welches Scores man für die Nutzenbewertung anerkennt und welche nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch noch eine weitere Frage an die Kliniker. Weder in den zwei RTCs noch in der NURTURE-Studie habe ich Patienten gefunden, die nur eine SMN2-Genkopie hatten. Da interessiert mich: Welche Belege gibt es für die Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe? Sind sie per se symptomatisch, oder können die auch präsymptomatisch sein?



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Nach bisherigem Erkenntnisstand sind die meisten Patienten mit SMA Typ 1 extrem schwer betroffen, mit einem intrauterinen Krankheitsbeginn und bei Geburt schon schwer symptomatisch, sodass bei diesen Patienten eigentlich eher die Diskussion darum geht, ob eine Therapie überhaupt sinnvoll ist, ob da überhaupt noch ein Effekt erreicht werden kann. Mir ist eigentlich nicht bekannt, dass es Fälle präsymptomatischer Patienten mit einer SMN2-Kopie gibt. Es sind also immer sehr schwere, neonatal betroffene Fälle, die meist schon bei Geburt beatmungspflichtig sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Ergänzung von einem der anderen Kliniker? – Ich sehe Kopfnicken oder Blick stur geradeaus. – Herr Jantschak, bitte; noch mal eine Nachfrage.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe jetzt mitgenommen, die Patienten sind schwerst betroffen, im Prinzip schon bei Geburt symptomatisch; aber ich habe jetzt auch mitgenommen, dass in gewisser Weise die Wirksamkeit in der Gruppe doch etwas infrage gestellt wurde. Aber sie werden in der Praxis mit Nusinersen behandelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Überhaupt sind Patienten mit einer SMN2-Kopie eine absolute Rarität. Es gibt dafür einige wenige Fallberichte von Patienten, die auch mit Spinraza behandelt wurden, die sich darunter scheinbar stabilisiert haben, soweit das aus einem Fallbericht abgeleitet werden kann, die aber keine eindeutige Verbesserung gezeigt haben. Das liegt aber wahrscheinlich daran, weil einfach schon so viel Motoneurone kaputtgegangen sind, dass wenig im Target quasi für eine Therapie da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Walter, Sie hatten sich auch wieder in irgendeiner Form bewegt. Dann dürfen Sie auch ausführen.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Ich habe nur genickt. Aber wie gesagt, es ist gar nicht mein Bereich. Das ist ja eine Rarität in der Neuropädiatrie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Waren Sie fertig, Herr Jantschak? – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler und anschließend Frau Göppel. Frau Schara scheint im Augenblick irgendwie ausgeloggt zu sein.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Nein, ich höre hier artig zu und winke und mache.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich sehe Sie nicht. Dann dürfen Sie jetzt das Winken und Machen nachholen und zu allem, was hier an Obliegenheiten der Neuzeit jedenfalls neuropädiatrisch diskutiert worden ist, entweder Herrn Kirschner bestätigen oder ihm widersprechen. Also jetzt volle Kanne, ausnutzen!

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Ich kann es nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Sie hier nur mit Alarmzeichen.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Das ist auch gefährlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ganz schlimm. – Also bitte, Frau Professor Schara.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Ich kann das nur bestätigen. Ich würde vielleicht noch zwei Sachen zu dem Klientel der SMA 2 anmerken, weil wir sagen, wir haben nur eine spezielle Subgruppe untersucht: Die sind ja in sich auch eine sehr heterogene Gruppe; da ist es nicht so wie bei schwer betroffenen Patienten mit Typ 1 SMA, dass der Verlauf bei allen relativ ähnlich ist. So ist es bei den Kindern nicht. Die Gründe dafür, warum man dieses Klientel in der Kohorte in der Studie aufgenommen hat und das andere nicht, sind genannt worden.

Das Zweite ist, dass Patienten mit einer SMN2-Kopie ja ganz, ganz selten sind, und wenn sie da sind, dann sind sie praktisch schon intrauterin auffällig; da greifen nicht mal Best-Supportive-Care-Sachen. Man hat eigentlich von Anfang an in der Regel eine Palliativdiskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schara. – Jetzt habe ich Frau Wieseler, Frau Göppel und Herr Carl. – Bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich möchte tatsächlich noch einmal kurz auf die Population zurückkommen. Frau Schara, Sie haben jetzt gesagt, dass innerhalb derjenigen mit Typ 2 das Ganze heterogener ist. Dann würde ich irgendwo doch versuchen, zu beschreiben, was für eine Population wir hier jetzt haben. Auf der einen Seite sitzen die Patienten zu einem hohen Prozentsatz im Rollstuhl, und auf der anderen Seite sind Patienten, die respiratorische oder Ernährungsunterstützung brauchen, ausgeschlossen. Das vielleicht einfach zur Beschreibung dieser Population.

Zum Alter: Die Patienten waren maximal 12 Jahre alt in der Studie; dies, weil wir eben auch über erwachsene Patienten gesprochen haben. Also, hier sind tatsächlich jüngere Patienten eingeschlossen. Mir ist auch das Argument nicht ganz klar geworden, dass die Patienten mit respiratorischer oder Ernährungsunterstützung ausgeschlossen wurden, weil der Niedergang der Motoneuronen da schon so weit fortgeschritten ist, dass man gegebenenfalls nicht mehr viel erreichen kann. Genau diese Patienten, die offensichtlich auch diese Unterstützung schon benötigen, sind aber in die SMA-Typ-1-Studie eingeschlossen worden. So ganz bekomme ich die Argumentationen hier jetzt noch nicht zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Walter, Sie hatten sich gemeldet. Dann würde ich noch mal Frau Schara das Wort geben.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Zum Alter. Fünf Patienten, die in der CHERISH-Studie waren, einer fortlaufenden Studie, waren 16 und bei Ende der Studie 18 Jahre alt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Walter. – Frau Schara vielleicht noch mal?

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Sie haben das richtig zusammengefasst. Ich denke, den Effekt einer Behandlung bei den Typ-1-Patienten wird man unmittelbar sehen. Das haben wir in der Studie gesehen, das sehen wir auch, wenn wir die Patienten hier behandeln. Ich kann da nur Frau Walter unterstützen, wenn sie sagt, sie hat 30 Jahre lang das so und so berichtet. Ich habe nach 25 Jahren Tätigkeit das erste Mal ein Kind mit einer Typ-1-SMA auf dem Arm der Mutter mit gehaltenem Kopf gesehen. Es ist schon so, dass es für uns keine Diskussion ist, dass das einen Effekt hat.

Bei der Typ-2-SMA haben wir noch nicht komplett verstanden, warum die Patienten mit der gleichen genetischen Grundlage, die wir finden können, sich trotzdem etwas milder, aber eben auch nicht alle

einheitlich entwickeln. Diese Einteilung in Typ 1, 2 und 3 ist ja eine relativ willkürliche Trennung, sodass wir oft fließende Übergänge haben. Natürlich kann man fragen: Warum hat man dann die besseren aus der Typ-2-SMA-Kohorte genommen? Weil man da – das ist ja auch schon diskutiert worden – die Untersuchungen, die notwendig sind, um am Ende einen Zusatznutzen zu belegen – denn das diskutieren wir ja –, durchführen kann. Das ist letztendlich die Begründung dessen, dass man die relativ besseren aus der Typ-2-SMA-Kohorte genommen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch mal Frau Professor Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Das hatte ich noch vergessen. Also, Sie sagten, die saßen alle im Rollstuhl. Typ 2 sitzt per definitionem im Rollstuhl, weil Typ 2 nicht läuft. Ein solcher Patient kann sitzen, aber läuft nicht. Deswegen müssen sie alle im Rollstuhl sitzen. Es ändert sich jetzt heute mit den Therapien, dass Sie Patienten mit Typ 2 haben, die laufen. Aber im natürlichen Verlauf der Erkrankung sitzen Patienten mit Typ 2 im Rollstuhl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Walter. – Jetzt habe ich Frau Göppel, Herrn Carl, Herrn Jantschak und Frau Grell. – Frau Göppel, bitte.

**Frau Dr. Göppel:** Die Fachgesellschaften hatten ja in den Stellungnahmen eine getrennte Nutzenbewertung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gefordert. Einmal meine Frage: Ist eine getrennte Nutzenbewertung auch für Kinder und Jugendliche so zu verstehen, also eher drei Patientengruppen? Außerdem: Inwiefern unterscheiden sich denn Kinder, Jugendliche und Erwachsene in den Krankheitsverläufen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte von den Fachgesellschaften antworten? – Frau Walter, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Wir hatten es so verstanden, dass man Kinder und Erwachsene getrennt bewertet, wobei man überlegen muss, wo man die Älteren beginnen lässt, zum Beispiel mit 16. Das war die Überlegung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchten sich die Neuropädiater dazu äußern, Frau Schara oder Herr Kirschner? – Ja, Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Vielleicht nur kurz dazu. Es ist natürlich schwierig, weil es letztendlich vom Übergang her ein Kontinuum ist. Die Frage war nur, ob man alles quasi in einen Topf wirft und alles über einen Kamm schert. Deswegen ist es jetzt schwierig. Aber eventuell muss man berücksichtigen, dass man da eventuell Untergruppen bildet, wenn man das Gefühl hat, man kann nicht alles gemeinsam bewerten, ohne dass wir uns jetzt auf eine bestimmte konkrete Altersgrenze festlegen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Herr Hagenacker, sehen Sie das auch so?

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Ich war nur technisch kurz ausgeloggt. Ich würde es ansonsten unterstützen, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Schara auch? – Jetzt ist sie weg. – Frau Göppel, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Göppel:** Danke, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Carl, Herr Jantschak, Frau Grell.

**Herr Dr. Carl:** Ich habe noch mal einige Fragen an die Kliniker. Wie lange ist die Behandlungsdauer, die Sie bei den am längsten behandelten Patienten bisher verfolgen können? In diesem Zusammenhang: Wie werden die seriellen lumbalen Injektionen vertragen? Und die dritte Frage: Ist es hier vorstellbar, dass es aufgrund dieser Interventionen zu behandlungslimitierenden Situationen kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Carl. – Wer möchte? – Herr Hagenacker und dann Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Ich kann für die erwachsenen Patienten berichten, dass wir jetzt seit Zulassung im Grunde genommen die Patienten verfolgen, sprich: seit nunmehr fast vier Jahren, wobei die wenigsten Patienten eine entsprechende Therapie abbrechen. Es sind also wirklich absolute Ausnahmen über alle Zentren, die erwachsene Patienten behandeln. Langfristige Folgen der intrathekalen Injektion haben wir am Zentrum nicht gesehen; sie sind mir auch nicht bekannt, zumindest nicht als Therapielimitierung. Dies ist natürlich etwas, was wir schon auch bei anderen Erkrankungen durchaus praktizieren, zum Beispiel beim klinischen Bild des Normaldruckhydrozephalus – das ist eine ganz andere Erkrankung, hat hiermit gar nichts zu tun –, wo man aber auch regelhaft und über lange Jahre Lumbalpunktionen durchführen kann und Ähnliches auch nicht berichtet wird. Also, da sind mir keine entsprechenden Limitierungen bekannt. Man weiß natürlich nicht, was nach 30 Jahren oder Ähnlichem ist. Aber mit dem bisherigen Erfahrungsschatz sage ich: keine Einschränkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das war Herr Professor Hagenacker für die erwachsenen Patienten; Herrn Kirschner jetzt für die pädiatrischen Patienten.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Ich kann das für die pädiatrischen Patienten nur bestätigen. Die längste Behandlungsdauer beträgt jetzt für die Patienten, die schon in der klinischen Studie behandelt wurden, über fünf Jahre. In Bezug auf die Applikation und Nebenwirkungen sehen wir keine Änderungen im Verlauf, also nicht mehr Komplikationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Carl, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Carl:** Jawohl, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Wir haben eine Stellungnahme von Herrn Professor Müller-Felber bekommen, der auf eine neue Studie mit Zweijahresdaten zum Neugeborenenenscreening abgestellt hat. Jetzt ist Herr Müller-Felber nicht da, aber Frau Schara scheint an dem Paper mitgeschrieben zu haben. Vielleicht kann ich die Frage an sie richten: Welche weiteren neuen Erkenntnisse ergeben sich aus dieser Publikation für die präsymptomatischen Patienten? Vom pU habe ich auch keinen Hinweis auf dieses Paper gefunden; deshalb richte ich die Frage an Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Schara, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Das ist auch gerade erst herausgekommen. Es ist schon länger akzeptiert, aber jetzt ist es auch offiziell. Ja, wir haben hier als eines der Pilotzentren mitgemacht. Die neuen Sachen sind, dass erstens möglichst früh behandelt werden sollte – das haben

wir jetzt schon mehrfach gehört –, je eher, desto besser, am allerbesten präsymptomatisch, sodass alle diese Kinder präsymptomatisch sind. Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass wir uns gefragt haben, ob wir bei vier SMN2-Kopien warten können – das ist ein wichtiger Punkt – oder ob die Kinder genauso rasch therapiert werden sollen und man sie vielleicht deswegen etwas zu lange oder zu früh behandelt. Dazu gibt es Daten, dass man sie, wenn man wartet, sehr eng neurophysiologisch monitoren soll. Die amerikanische Gesellschaft hat sich da ja schon wieder umorientiert und hat gesagt: sehr früh auch die mit vier SMN2-Kopien behandeln. Das sind so die wesentlichen Punkte, ebenso, dass es nach zwei Jahren nach wie vor die Daten so gibt, dass die Kinder sich gut entwickeln, dass es kaum Einschränkungen gibt und sie sich in der Regel motorisch normal entwickeln. Das sind meines Erachtens die wesentlichen Aussagen aus diesem Papier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Schara. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, beantwortet. Es hat sich, weil ich vom pU nichts zu dieser Studie lesen konnte, nur noch die Frage ergeben, ob Biogen diese Daten auch vorgelegen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Patel, was sagen Sie?

**Herr Dr. Schmid (Biogen):** Ich kann etwas dazu sagen. Das ist ja keine Biogen-Studie; deshalb liegen uns da auch keine Daten vor. Es ist eine Studie, die durch die Zentren individuell gemacht wird oder unterstützt wird. Dazu liegen uns keine Daten vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, okay? – Herr Kirschner, bitte, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** Ganz kurz noch dazu. Die Studie ist tatsächlich vor vier Wochen akzeptiert worden und vor zwei Wochen online erschienen. Das heißt, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen die Daten noch nicht vor. Für uns als Kliniker ist das nochmals eine Bestätigung für den Wert des Neugeborenenenscreening und der präsymptomatischen Therapie. Wir hatten in Anbetracht dessen noch einmal darauf hingewiesen, dass der Zusatznutzen für die präsymptomatische Behandlung als nicht quantifizierbar eingestuft wurde. Für uns als Kliniker ist das genau die Indikation, wo wir einfach den größten Nutzen sehen. Das bestätigt sich noch einmal in diesem Pilotprojekt. Deswegen ist man aus pragmatischer Sicht etwas überrascht, dass hier der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist, während er bei symptomatischen Kindern quantifizierbar ist. Deswegen hatten wir noch einmal auf diese neuen, aktuellen Ergebnisse hingewiesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kirschner. – Herr Jantschak, okay? – Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Grell und dann Frau Göppel. – Bitte schön, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage richtet sich an Biogen. Sie haben in der ENDEAR-Studie auf das abgestellt, was Sie Krankheitsdauer nennen, und haben auch in allen Outcome-Parametern die Effektmodifikation mit diesem Parameter berechnet, aber nicht bei der Mortalität. Da haben Sie mit Alter bei Symptombeginn kleiner 12 Wochen gerechnet, obwohl das laut Protokoll nicht vorgesehen war, so wie es publiziert ist. Ich habe in Ihrem Dossier auch nicht gefunden, dass Sie Krankheitsdauer da als Effektmodifikation gerechnet haben. Könnten Sie das erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. – Wer möchte das für den Punkt beantworten?

**Frau Patel (Biogen):** Ich möchte die Frage an Frau Schneller geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Schneller.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Wir haben Subgruppenanalysen eigentlich für alle Endpunkte durchgeführt; wir haben sie im Dossier nur dargestellt, wenn sich eine Effektmodifikation gezeigt hat.

Sie müssten mir jetzt einen kleinen Moment geben, dass ich in diesen umfangreichen Anhängen einmal gucke, ob ich die Daten finde. Das kann ich jetzt innerhalb von Sekunden nicht machen. Aber ich würde mich gleich noch mal melden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann stellen wir das zurück. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Also haben Sie für Krankheitsdauer beim Overall Survival keine Effektmodifikation gefunden, sondern nur bei dem Alter, obwohl das nicht präspezifiziert war laut Protokoll. Ist das richtig?

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Im Rahmen der Nutzenbewertung – – Entschuldigung, ich habe jetzt einfach reingequatscht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, nein. Wir haben Ihre Stimme noch im Ohr und können sie dem Namen zuordnen.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Im Rahmen der Nutzenbewertung haben wir natürlich die Anforderungen von G-BA und IQWiG hier erfüllt, dass Subgruppenanalysen unabhängig von einem prädefinierten SAP für alle Endpunkte gleich stattfinden. Deswegen haben wir das sicherlich durchgeführt.

Ich bin jetzt gerade im Moment auf der Suche. Wir haben uns eben nur aufgrund der Fülle der Daten – wir mussten es schon in vier Teile splitten – darauf geeinigt, dass wir nur die Subgruppeneffekte oder die Effekte in den einzelnen Subgruppen nur dann im Dossier darstellen, wenn sich auch eine Effektmodifikation zeigt. Ich gucke das gerade noch mal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell bitte noch mal.

**Frau Dr. Grell:** Das ist ja das Erstaunliche: Es ist eben nicht gleich. Sie haben es bei allen anderen Endpunkten mit Krankheitsdauer gerechnet, also so, wie Sie das jetzt definieren, und nicht mit Alter, nur bei Mortalität nicht.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Ich muss das einmal nachschauen. Es ist jetzt schwierig für mich, das gleichzeitig zu machen. Ich kann, ohne dass ich noch einmal auf die Daten geguckt habe, jetzt leider noch nicht antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das enttäuscht mich jetzt ein bisschen. Ostern war schlechtes Wetter. Ich hatte jetzt gedacht, Sie hätten alles einschließlich der Tabellen auswendig gelernt; aber gut, okay. Gucken Sie in Ruhe nach. Wir hören zunächst einmal Frau Göppel, und dann kommen wir wieder auf diese Problematik zurück. – Frau Göppel, bitte.

**Frau Dr. Göppel:** Wir haben noch eine Frage an die Kliniker. Mittlerweile gibt es ja für einen Teil der Patienten eine zweite Therapieoption mit Zolgensma. Da stellt sich für die Kliniker noch die Frage des Vergleichs von Nusinersen zu BSC für diese Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Bitte schön, Frau Professor Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Den zweiten Teil der Frage habe ich nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Was Frau Göppel aus meiner Sicht ausgedrückt hat: Wir haben jetzt im Augenblick zwei aktive Komparatoren, die hier eingesetzt werden können. Wir haben Zolgensma, und wir haben Nusinersen. Hier ist die Studie natürlich gegen BSC gelaufen, klar, weil es damals eben nur eine aktive, also arzneimittelmäßige Therapieoption gab. Und die Frage – Frau Göppel, Sie müssen mich korrigieren – war nun: Ist BSC jetzt überhaupt noch eine realistische Therapiealternative, oder müsste man eigentlich Nusinersen versus Zolgensma betrachten? Das war das, was Frau Göppel gefragt hat.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Okay. – Bei den älteren Patienten sicherlich nicht. Zwar könnte man anhand des Zulassungstextes auch einen erwachsenen 80 Kilo SMA-Patienten mit drei Kopien behandeln, aber in der Praxis würde man das nicht machen, weil einfach die Viral load zu hoch würde. Insofern kommt für mich dieser Vergleich allerhöchstens bei den frühen SMA-1-Patienten infrage, nicht bei den älteren. Für die Erwachsenen ist es keine Vergleichstherapie, solange es das nicht intrathekal gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Walter. – Frau Göppel, Nachfrage?

**Frau Dr. Göppel:** Ich hätte noch eine Nachfrage. Aber für die Patienten, für die Zolgensma auch zugelassen ist, nehmen Sie auch noch eine Abwägung gegenüber BSC vor?

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Zolgensma ist zugelassen und hat keine Beschränkung mit Alter und Gewicht, sondern nur mit Kopienzahl. Das heißt, Sie könnten vom Zulassungstext her einen 80 Kilo schweren erwachsenen SMA-Patienten behandeln, wenn er nur drei Kopien hat. Das würde man aber sicherlich nicht machen, weil man weiß, dass mit Alter und zunehmender Reife des Immunsystems als auch mit höherem Gewicht die Viruslast, der Virusvektor, mit dem Zolgensma transportiert wird, ja deutlich höher wird und dadurch die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit deutlich hoch wird. Das heißt, das Zolgensma ist eine Therapie für sehr junge Patienten, obwohl der Zulassungstext etwas anderes sagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Göppel?

**Frau Dr. Göppel:** Eine Nachfrage. Stellt sich für diese jungen Patienten, die in die Studie mit Zolgensma eingeschlossen waren und für die auch Daten vorliegen, noch eher die Frage im Vergleich zu BSC, oder stellt sich für sie diese Frage nicht mehr?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kirschner.

**Herr Prof. Dr. Kirschner (UKB Neuropädiatrie):** In Zukunft haben wir natürlich verschiedene Therapieoptionen. Dafür arbeiten wir auch mit dem Register, weil wir eben diese verschiedenen Therapien in Zukunft vergleichen wollen und wahrscheinlich Best Standard of Care in Zukunft hoffentlich für keinen SMA-Patienten mehr infrage kommt. Es gibt ja auch eine dritte Therapie, die gerade zugelassen wurde. Inhalt dieses Dossiers war jedoch der Vergleich gegenüber Best Standard of Care. Aber die Versorgungslandschaft ändert sich kontinuierlich, das stimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Göppel, okay?

**Frau Dr. Göppel:** Danke, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe noch Herrn Hagenacker.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Ich wollte noch einmal ergänzen. Den Standard of Care geben wir natürlich nicht in dem Moment auf, in dem wir eine Medikation beginnen, sondern der ist natürlich immer Add-on. Das heißt, physiotherapeutische Begleitung, Hilfsmittelversorgung, Beatmungsversorgung und ähnliche Dinge werden ja weiterhin erforderlich sein. Das heißt, es ist nicht ein Entweder-oder, sondern es ist die Frage, ob man eine Medikation dazu gibt oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (UKB Neuropädiatrie):** Herr Hecken, ich würde das auch noch mal so ergänzen wollen. Es ist uns ein wichtiges Anliegen, dass dieser Standard of Care bestehen bleibt, erstens, weil nicht alle Patienten von der Medikation nicht immer gleich klinisch geheilt werden, und zweitens, weil wir natürlich in den nächsten Jahren sicher mit einer Gruppe von SMA-Patienten zu tun haben werden, auch wenn sie alle Typ 2 oder Typ 1 sind, die unterschiedliche Verläufe nehmen werden, trotz der Therapie, und deswegen ist es die Therapie nie alleine, sondern dieser Best Standard of Care auch so. Und das muss man auch aufnehmen. Das heißt nicht, dass die Therapie nicht sinnvoll sei, sondern nur beides zusammen ist das Optimale für den Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schara. – Frau Göppel, ist es okay? – Frau Göppel nickt. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt, Frau Patel, Herrn Kaiser und Frau Teupen. Dann kommen wir noch mal auf die Frage von Frau Grell zurück. – Bitte schön, Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich hätte noch eine Frage an den Hersteller, in welchem Versorgungsumfeld die Therapie überwiegend stattfindet und ob Sie das nach Therapiestart und Weiterbehandlung differenzieren können, vielleicht auch zwischen dem ambulanten Bereich, dem ambulanten Bereich im Krankenhaus und dem stationären Bereich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Boldt. – Wer möchte vom Hersteller antworten? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen):** Ich glaube, zum einen wollte Frau Schneller jetzt ihre Daten nachliefern, und zum anderen können wir auch noch mal die Frage von Frau Dr. Boldt nehmen; Herr Schmid nimmt sie. Was sollen wir zuerst machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können Sie sich aussuchen. Wir sind heute mal großzügig.

**Frau Patel (Biogen):** Dann spricht zunächst Herr Schmid und dann Frau Schneller.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Dr. Schmid (Biogen):** Generell findet die Behandlung natürlich nur in Expertenzentren statt, wie auch die Experten gerade schon angedeutet haben. Es ist immer eine Behandlung, die in einem multidisziplinären Team stattfinden muss, also diese Zusatzmaßnahmen wie Ernährung, wie Beatmung, wie Physiotherapie, Schlafmedizin und Ähnliches. Das ist hoch relevant für die Patienten, auch weiterhin, trotz Therapien.

Zu der Frage ambulant/stationär. Nach unserer Kenntnis werden die meisten Patienten stationär behandelt. Das ist auch sinnvoll, weil dann die Patienten nach der Behandlung nachbeobachtet, aber auch zusätzliche Untersuchungen an diesem Tag durchgeführt werden können.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

**Frau Dr. Boldt:** Sie ist beantwortet, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann zum Kontext Frau Grell.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Ich habe jetzt im Dossier nachgeguckt. Auf Seite 401 haben wir eine Übersichtstabelle mit den p-Werten der Effektmodifikation dargestellt. Da ist das für die Überlebensrate oder die Zeit bis zum Tod dargestellt. Wir haben jeweils einen p-Wert unter 0,05 für das Alter bei Symptombeginn und einen über 0,05 – um genau zu sein: 0,06 – bei der Krankheitsdauer. Ich denke, das ist der Grund, warum die Krankheitsdauer im Dossier nicht dargestellt ist bzw. sich im Anhang befindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Grell, okay?

**Frau Dr. Grell:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte noch mal zum Register zurückkommen, weil da auch mit der Nachlieferung in den Stellungnahmen jetzt eine Inkonsistenz hineingekommen ist, die vielleicht erneut deutlich macht, worin eines der Grundprobleme in der Planung dieser Registerstudie liegt; denn es geht nicht um die Auswertung von Registern, sondern es geht um die Durchführung einer Registerstudie.

Sie hatten Mitte letzten Jahres eine Beratung zu Ihrem SAP bekommen, mit Stand Juni 2020. Im August hat der G-BA dazu auf Ihre Anfrage hin eine Beratung durchgeführt. Eine der Schlussfolgerungen war, dass in dem SAP Mängel bestehen, die die Eignung dieser Registerstudie im Rahmen der Nutzenbewertung infrage stellen. Insbesondere sollte genau beschrieben werden, wie eigentlich Patienten eingeschlossen werden, am besten mit einer sogenannten Trial Emulation; die Confounder-Adjustierung war ein wesentlicher Punkt.

Sie haben jetzt in dem Dossier gar keinen überarbeiteten SAP vorgelegt, sondern Sie haben den alten SAP als begründenden SAP vorgelegt, was immer das bedeutet; möglicherweise gehen Sie eher davon aus, dass das, was von der Universität Genua vorgelegt wurde, dann auch noch ein paar statistische Dinge beschreibt. Nur: Da sind die entsprechenden Probleme ja gleichermaßen vertreten. Die Inkonsistenz, die jetzt aus dem, was Sie im Dossier haben, und dem, was jetzt auch in der Stellungnahme gekommen ist, entstanden ist, will ich nur exemplarisch an der Beobachtungsdauer beschreiben. Das ist insofern wichtig, als die Beobachtungsdauer ganz wesentlich darauf Einfluss nehmen kann, ob man Verbesserungen sehen oder nicht sehen kann.

In Ihrem Dossier beschreiben Sie zwei Zeitpunkte, sowohl für die mit Nusinersen Behandelten als auch für die mit BSC Behandelten. Sie beschreiben einen Zeitpunkt  $v_0$ . Das ist etwas ganz Übliches in Studien, das haben Sie jetzt hier für die Registerauswertung auch gemacht. Das ist der Start der Beobachtung; sagen wir mal, 1. Januar. Dann beschreiben Sie einen Zeitpunkt Follow-up, und zwar jeweils das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt  $v_0$  und das mittlere Alter zum Zeitpunkt maximales Follow-up. Da in diesen Registerdaten bzw. von den Patienten, die Sie beobachtet haben, niemand verstorben ist, ergibt sich daraus ganz unmittelbar die Beobachtungsdauer. Und wenn man sich das in Ihrem Dossier anschaut, dann haben Sie eine Beobachtungsdauer, also die Differenz zwischen  $v_0$  und Alter zu Follow-up, von 18 Monaten unter Nusinersen und von acht Monaten in der Vergleichsgruppe.

Jetzt haben Sie mit Ihrer Stellungnahme Daten vorgelegt, wo Sie von ganz anderen Follow-up-Zeiten sprechen, nämlich von ungefähr 14 Monaten unter Nusinersen und 22 Monaten in der Vergleichsgruppe. Es sind also nicht nur unter Nusinersen vier Monate weniger geworden, sondern es sind in der Vergleichsgruppe noch 14 Monate mehr geworden. Wie kommt das zustande?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Frau Patel.

**Frau Patel (Biogen):** Sollen wir direkt darauf antworten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich bitte darum.

**Frau Patel (Biogen):** Basierend auf der Bewertung des IQWiG haben wir von der akademischen Einrichtung in Genua natürlich noch einmal weitere Analysen und Details angefordert. Diese haben wir in der Stellungnahme abgegeben. Frau Schneller kann dazu noch weitere Details geben.

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Ja, gerne. – Die italienischen akademischen Kollegen mussten sich hier einfach berichtigen. Nachdem dieser Unterschied da so eklatant ist, konnte man ihn sich auch gar nicht erklären, vor allem, wenn man bedenkt, dass die SMA bisher eine viel längere nicht behandelte Phase hat als eine behandelte Phase, also seitdem Nusinersen auf dem Markt ist. Sie haben die Daten dann einfach schlichtweg berichtigen müssen. Die Daten, die sich in der Stellungnahme befinden, sind die tatsächlichen Beobachtungsdaten der Patienten und gehören zu den Daten und den signifikanten Verbesserungen, die sich zum Beispiel im HFMSSE zeigen, nachdem die Behandlung beginnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist aber hübsch. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich nicht ganz glauben; denn auch jetzt in dem Bericht aus Genua sind die gleichen Daten zum Zeitpunkt  $v_0$  und zum Follow-up enthalten, so wie sie auch im Dossier sind. Es ist richtig, dass an anderer Stelle hier solche Follow-up-Zeiten stehen; sie ergeben sich nur nicht aus dem, was vorher in den Tabellen steht.

Meine Vermutung ist eine ganz andere. Meine Vermutung ist, dass Sie die  $v_0$ -Zeiten und das Alter zum Follow-up für die gesamten 380 Patienten beschreiben, dass Sie aber die Beobachtungsdauer nur für einen ganz, ganz kleinen Teil der Patienten beschreiben; denn irgendwo in dieser Unterlage von Genua findet sich der Hinweis, dass für Nusinersen nur etwa ein Drittel dieser 380 Patienten überhaupt in die Auswertung eingegangen ist. Darauf bezieht sich möglicherweise auch die Follow-up-Zeit. Dann stimmt aber Ihre Tabelle in den Stellungnahmen nicht, dass das 382 Patienten sind, auf die sich die Follow-up-Zeit bezieht, sondern sie bezieht sich nur auf die 130.

Ich will damit nur illustrieren, dass aus den ganzen Berichten, sowohl aus dem Dossier als auch aus dem nicht überarbeiteten statistischen Analyseplan von Juni 2020, zu dem Sie eine entsprechende Beratung bekommen haben, ihn aber offensichtlich nicht angepasst haben, als auch aus den jetzt noch nachgereichten Unterlagen von der Universität Genua, überhaupt nicht klar wird, zu welchem Zeitpunkt mit welchen Kriterien Sie welche Patienten wie eingeschlossen, beobachtet und wie lange Sie sie beobachtet haben. Die Differenzen bleiben bestehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Kaiser. – Was möchte der pU dazu sagen?

**Frau Dr. Schneller (Biogen):** Ich kann dazu gerne noch etwas sagen. Wir beziehen uns in den Daten von Genua auf die Berechnung der Follow-up-Zeiten unter der Tabelle, also in dem textlichen Beschreiben, wo steht, dass die durchschnittliche Follow-up-time zum Beispiel 520 Tage betrug. Wir

haben da nichts selber aus den Tabellen oben berechnet, wir haben das jetzt in dem Fall auch nicht nachberechnet. Sie beziehen sich auf Zahlen in der Tabelle und nicht auf die Zahlen unter der Tabelle, die da textlich immer stehen, zum Beispiel auf Seite 9 von dem Bericht aus 2021.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist nicht richtig. Ich beziehe mich auf beides. Sie haben sowohl oben in der Tabelle die alten Zahlen als auch im Text die neuen Zahlen. Das heißt, Genua hat da nicht wirklich die Inkonsistenz korrigiert. Wenn Sie sich den Text anschauen, dann ist eben das Wahrscheinlichste die Erklärung, die ich eben gegeben habe, weil vor dem Text steht: Wir beziehen uns jetzt in der Analyse nur noch auf 120 Patienten. Aber in Ihrer Stellungnahme beziehen Sie die Follow-up-Zeit auf 380 Patienten. Also haben entweder Sie da einen Übertragungsfehler oder einen Interpretationsfehler, oder Genua macht weiterhin etwas falsch.

Das Problem ist: Sie haben die 380 Patienten unter Nusinersen gedrittelt. Man weiß gar nicht, wie weit Sie die wenigen, die 37 Patienten unter BSC noch zusammengeschnürt haben; denn dazu finden sich leider keine Angaben. Das bedeutet nur, dass es dann, wenn Sie die BSC-Patienten, was ohnehin schon wenige Patienten waren, jetzt noch weiter reduziert haben, mit der Confounder-Adjustierung – unabhängig davon, dass da weiterhin eine Beschreibung dessen fehlt, was Sie eigentlich wie konkret gemacht haben – mit diesen wenigen Patienten auch nicht mehr klappen kann.

Ich meine, man kann das bedauern – das ist ja auch in der Anhörung zu der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen diskutiert worden; der G-BA hat auch nicht umsonst auf diesen Teil der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verzichtet, auf einen Vergleich mit BSC, weil es äußerst schwierig ist, aus den Registern entsprechende Daten zu bekommen –, aber man muss feststellen: Für einen Vergleich ist das alles aus den Registerdaten nicht ausreichend und zudem in sich tatsächlich leider noch inkonsistent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Möchte der pU noch einmal darauf replizieren?

**Frau Patel (Biogen):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nicht mehr, okay. – Dann habe ich Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Das passt vielleicht nicht ganz. – Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zu der zweiten Gruppe mit dem späteren Krankheitsbeginn. Das ist die größte Gruppe, Typ 2, 3 und 4. Werden denn aktuell die meisten Patienten mit Nusinersen behandelt, oder was sind die Ausnahmen, wenn es nicht behandelt wird? Stellen Sie vielleicht nur einen ganz kurzen Eindruck dar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Professor Walter.

**Frau Prof. Dr. Walter (DGN):** Die überwiegende Anzahl an Patienten wird behandelt und ist auch sehr konsistent und adhärent zur Therapie. Typ 4 gibt es eigentlich gar nicht; das kommt noch aus einer Zeit, als die Genetik noch nicht verfügbar war. Retrospektiv haben aus heutiger Sicht viele Patienten, die wir als Typ 4 eingeordnet haben, nachdem wir heute die Genetik gemacht haben, keine 5q-SMA, sondern eher einen anderen SMA-Typ, der nicht 5q-assoziiert ist. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte schon im Jugendalter Symptome, ist aber häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert worden, und sie haben dann diesen Typ 4 bekommen. Aber wenn man den noch mal

ordentlich anamnestiziert, dann waren sie schlecht im Sport, es waren schon viele Auffälligkeiten da, aber keiner hat es eben mit einer SMA assoziiert.

Das einzige Hindernis für eine wiederholte intrathekale Applikation kann eine sehr schwierige Wirbelsäulensituation sein, die diese Applikation schwierig macht, wobei die meisten Patienten auch mit Wirbelsäuleninstrumentation tatsächlich auch einer intrathekalen Therapie zugänglich sind. Das weiß Herr Hagenacker noch besser als ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Walter. – Herr Professor Hagenacker, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN):** Bei den Patienten mit den schwierigen Wirbelsäulenverhältnissen, was aus meiner Sicht gerade bei den fortgeschrittenen Patienten die Major Limitation ist, wenn es darum geht, warum die Therapie nicht durchgeführt werden kann, ist es aber dann spätestens unter Zuhilfenahme des CTs zum Beispiel in über 90 Prozent der Fälle möglich. Das haben wir auch bei über 100 Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hagenacker. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. Wer macht das? – Frau Patel vermutlich.

**Frau Patel (Biogen):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, sehr geehrte Damen und Herren, für die Anhörung. Ich glaube, im Wesentlichen sollte man sagen, dass wir hier den Patienten in den Mittelpunkt stellen sollten, denn bei allen methodischen Schwierigkeiten ist es egal, wie groß oder klein die Effekte dieser ganzen Studien sind. Jeder der Patienten selber merkt einen Effekt, und auch ein kleiner Effekt kann für sie das Fenster zur gesamten Welt sein. – Vielen Dank und auf Wiederhören!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden das, was jetzt hier besprochen worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen einbeziehen. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünschen wir noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 15:15 Uhr