

Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie)

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

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten 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-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:¹

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

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

↔: 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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
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 ^c				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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Tod oder dauerhafte Beatmung ^d	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

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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b		
> 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 ^c			Interaktion:		0,004		
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE - Subskala 2) ^e	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 ^c			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) ^b		
Schwerwiegende respiratorische Ereignisse ^g	80	4,41 [3,43; 5,66] 238	41	5,43 [3,80; 7,77] 117	0,81 [0,53; 1,25]; 0,346 ^f		
Hospitalisierungen ^h	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 ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 394 MW ^k (SE)	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 394 MW ^k (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e Absolute Differenz (AD) ^b
motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND) ^l	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

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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
					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 ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	80	2,40 [1,3; 3,1] 77 (96)	41	1,6 [0,9; 3,1] 40 (98)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	80	keine verwertbaren Daten ^m	41	keine verwertbaren Daten ^m	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	80	keine verwertbaren Daten ^m	41	keine verwertbaren Daten ^m	
<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 \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für $>$ 21 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>					

- 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
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 ^a		BSC ^a		Nusinersen ^a vs. BSC ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt-mortalität	84	0 (0)	42	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Nusinersen ^a			BSC ^a			Nusinersen ^a vs. BSC ^a
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^c Anzahl Ereignisse		N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^c Anzahl Ereignisse		Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse ^d	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 ^e	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 ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^g
Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME) ^h	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) ^h	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 ^a			BSC ^a			Nusinersen ^a vs. BSC ^a
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^g (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
PedsQL 4.0 (Patientenbeurteilung) ^h							
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) ^h							
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 ^a		BSC ^a		Nusinersen ^a vs. BSC ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	84	78 (93)	42	42 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	84	keine verwertbaren Daten ⁱ	42	keine verwertbaren Daten ⁱ	-
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	84	keine verwertbaren Daten ⁱ	42	keine verwertbaren Daten ⁱ	-
Spezifische unerwünschte Ereignisse, PT					
Erbrechen	84	24 (29)	42	5 (12)	2,40 [0,99; 5,84]; 0,037 ^k
Kopfschmerzen	84	24 (29)	42	3 (7)	4,00 [1,28; 12,53]; 0,006 ^k
Rückenschmerzen	84	21 (25)	42	0 (0)	21,75 [1,35; 350,55] < 0,001 ^k

- 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 ≥ 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 ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtüberleben	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Morbidität				
Tod oder dauerhafte Beatmung ^b	15	– 0 (0)	34	n. e. 6 (18)
dauerhafte Beatmung	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE- Subskala 2) ^c	15	k. A. ^d 15 (100)	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)
Nebenwirkungen				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^e			
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^e			
<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 > 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</p>		

↓↓: 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 – 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

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 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

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