

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>)*

Biogen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8 Ergebnisse der ENDEAR und CHERISH und Ausmaß des Zusatznutzens .....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACEND	Assessment of Caregiver Experience With Neuromuscular Disease
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HINE	Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
ISS-N1	Intronische Splice Silencing Site
KI	Konfidenzintervall
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Messenger Ribonukleinsäure)
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Biogen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Sarita Noémi Patel Erika Gleißner
<b>Position:</b>	Director Market Access Senior Manager Market Access
<b>Adresse:</b>	Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning
<b>Telefon:</b>	+ 49 (0) 89 99 617 – 265 + 49 (0) 89 99 617 – 168
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 – 99 617 – 199
<b>E-Mail:</b>	sarita.noemi.patel@biogen.com erika.gleissner@biogen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Biogen Idec Ltd
<b>Anschrift:</b>	Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nusinersen</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Spinraza<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht zugewiesen</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Nusinersen ist das erste und bisher einzige verfügbare Arzneimittel zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA). Dabei handelt es sich um eine genetisch rezessiv vererbte Nervenerkrankung, die die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern ist. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Abbau von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Motoneuronen sind Nervenzellen, die die Muskeln steuern. Mit ihrem Rückgang können Impulse vom Gehirn nicht mehr an die angeschlossenen Muskeln gelangen. Dies führt zu einer schweren, fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine zu erreichen, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen. Bei der schwersten SMA-Form kommt es zu Lähmungen und Ausfällen der Muskelgruppen, die an grundlegenden Lebensfunktionen wie dem Atmen oder dem Schlucken beteiligt sind. Die Lebenserwartung der am schwersten betroffenen Patienten beträgt nur etwa 18-24 Monate.

Bei SMA wird aufgrund eines Verlusts oder Defekts des SMN1-Gens nicht ausreichend „Survival of Motor Neuron“ (SMN)-Protein gebildet. Dieses Protein ist für das Überleben von Motoneuronen von zentraler Bedeutung. Der Schweregrad der SMA korreliert mit der verbleibenden Menge an SMN-Protein, die durch ein benachbartes, homologes SMN2-Gen gebildet wird. Schon bei Gesunden kodiert SMN2 deutlich geringere Mengen an SMN-Protein als SMN1; bei SMA-Patienten wird das SMN-Protein aufgrund des Fehlens von SMN1 nur

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch *SMN2* kodiert und ist dadurch deutlich reduziert vorhanden, was wiederum die klinische Symptomatik verursacht. Das nur in geringen Mengen vorliegende Genprodukt von *SMN2* kann das Fehlen von *SMN1* nicht ausgleichen.

Nusinersen ist ein synthetisches Antisense-Oligonukleotid (ASO). ASOs modulieren die Expression von Genen. Dies stellt eine krankheitsmodifizierende Behandlungsmethode dar, die unter anderem bei progressiven neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden kann. Nusinersen greift an der Proteinsynthese des homologen *SMN2*-Gen. Das führt dazu, dass mehr funktionales SMN-Protein in voller Länge hergestellt wird. Es greift also ursächlich in den Krankheitsmechanismus ein, indem es die Menge des fehlenden SMN-Proteins erhöht.

Für Nusinersen wurde ein umfangreiches Studienprogramm mit fünf Studien, darunter 2 Phase III-Studien, und einer Gesamtzahl von ca. 445 Patienten durchgeführt, das die klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Nusinersen belegt. In der Phase-III-Studie ENDEAR konnten bei infantilen SMA-Patienten signifikante Ergebnisse von Nusinersen in Bezug auf das Überleben der Patienten festgestellt werden. Außerdem war der Anteil der Säuglinge, die einen motorischen Meilenstein (z. B. Strampeln, Sitzen, Krabbeln) erreichten unter Nusinersen signifikant größer als in der unbehandelten Vergleichsgruppe. In der zweiten Phase-III-Studie CHERISH, zeigten Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn unter Nusinersen-Behandlung eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der motorischen Funktionen.

Die dargestellte Evidenz in diesem Dossier für den Zusatznutzen von Nusinersen resultiert insgesamt in einem **erheblichen Zusatznutzen** für SMA-Patienten.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie	30.05.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie	Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Nusinersen ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Die entsprechende Orphan Designation EU/3/12/976 wurde am 02. April 2012 erteilt. Gemäß der gesetzlichen Vorgabe (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2016-B-174) hat am 26. Januar 2017 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden. Hierbei wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen. In dem geplanten Anwendungsgebiet sind keine anderen Arzneimittel zugelassen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Evidenz für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen beruht auf einem umfangreichen Studienprogramm mit fünf Studien und einer Gesamtzahl von ca. 445 Patienten, das die klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Nusinersen belegt.

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Nusinersen beruht auf den beiden zulassungsrelevanten Studien ENDEAR und CHERISH. Es handelt sich hierbei um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien bei Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie. Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse dieser Studien resultiert ein erheblicher Zusatznutzen.

In der 14-monatigen ENDEAR Studie zeigte sich im Vergleich von Nusinersen gegenüber Best Supportive Care bei 12 patientenrelevanten Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen:

1. Überlebensrate
2. Zeit bis zum Tod
3. Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung
4. Anzahl der Patienten ohne dauerhafte Beatmung
5. Zeit bis zur Beatmung
6. Anzahl der Patienten ohne Beatmung
7. Hammersmith Infant Neurological (HINE)-Responder (Subskala 2)
8. Veränderung HINE-Score (Subskala 1)
9. Veränderung HINE-Score (Subskala 3)
10. CHOP INTEND-Responder

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

11. Therapieabbrüche aufgrund von UEs

12. SUEs

In der 15-monatigen CHERISH Studie zeigte sich im Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC bei fünf patientenrelevanten Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen:

1. HFMSE-Responder
2. Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO
3. Veränderung des RULM-Scores
4. Veränderung des ACEND-Scores
5. Häufigkeit von Hospitalisierungen

Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

Aus der Gesamtbetrachtung dieser Ergebnisse resultiert ein erheblicher Zusatznutzen.

Tabelle 1-8 Ergebnisse der ENDEAR und CHERISH und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Effektmaß [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Studie ENDEAR</b>			
<b>Mortalität</b>			
Überlebensrate	RR: 1,37 [1,056; 1,787] p = 0,0181		Beträchtlich
Zeit bis zum Tod	HR = 0,367 [0,1765; 0,7640] p = 0,0074		Erheblich
<b>Morbidität: Beatmung</b>			
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (Wochen) <sup>1</sup>	HR = 0,467 [0,2797; 0,7806] p = 0,0037		Beträchtlich
Anzahl der Patienten ohne <u>dauerhafte</u> Beatmung <sup>1</sup>	RR: 1,93 [1,193; 3,128] p = 0,0074		Gering
Zeit bis zur Beatmung (Wochen) <sup>2</sup>	HR = 0,584 [0,3578; 0,9544] p = 0,0318		Gering
Anzahl der Patienten ohne Beatmung (Wochen) <sup>2</sup>	RR: 8,90 [1,228; 64,485] p = 0,0305		Gering
<b>Morbidität: Motorik</b>			
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)	<b>ES</b> RR: 38,51 [2,431; 610,135] p = 0,0096	<b>ITT</b> RR: 43,04 [2,715; 682,321] p = 0,0076	Erheblich
Anzahl der CHOP	<b>ES</b>	<b>ITT</b>	Beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß [95 %-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
INTEND-Responder	RR: 26,36 [3,792; 183,183] p = 0,0009	RR: 29,73 [4,269; 206,976] p = 0,0006	
<b>Neurologische Funktionen<sup>3</sup></b>			
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 1)	<b>ES</b> Hedges' g = 1,68 [1,100; 2,248] p < 0,0001	<b>ITT</b> Hedges' g = 1,30 [0,886; 1,708] p < 0,0001	Beträchtlich
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 3)	<b>ES</b> Hedges' g = 0,84 [0,308; 1,359] p = 0,0019	<b>ITT</b> Hedges' g = 0,68 [0,290; 1,062] p = 0,0006	Beträchtlich
<b>Sicherheit: Nebenwirkungen</b>			
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	RR: 0,42 [0,222; 0,780] p = 0,0062		Beträchtlich
SUEs	RR: 0,80 [0,696; 0,923] p = 0,0020		Gering
<b>Studie CHERISH</b>			
<b>Morbidität: Motorik</b>			
Anzahl der HFMSE-Responder	<b>Monat 9</b> RR: 2,08 [1,251; 3,468] p = 0,0048 <b>Monat 12</b> RR: 2,13 [1,192; 3,821] p = 0,0107 <b>Monat 15</b> RR: 2,17 [1,231; 3,808] p = 0,0073		Erheblich
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	<b>ES</b> <b>Monat 9</b> Hedges' g = 0,45 [0,071; 0,820] p = 0,0196 <b>Monat 12</b> Hedges' g = 0,53 [0,149; 0,907] p = 0,0063 <b>Monat 15</b> Hedges' g = 0,80 [0,372; 1,229] p = 0,0002	<b>ITT</b> <b>Monat 9</b> Hedges' g = 0,46 [0,075; 0,837] p = 0,0190 <b>Monat 12</b> Hedges' g = 0,54 [0,154; 0,931] p = 0,0062 <b>Monat 15</b> Hedges' g = 0,86 [0,424; 1,288] p = 0,0001	Gering
Veränderung des RULM-Scores	<b>Monat 6</b> Hedges' g = 0,50 [0,115; 0,873] p = 0,0106 <b>Monat 9</b> Hedges' g = 0,55 [0,171; 0,926] p = 0,0044 <b>Monat 12</b> Hedges' g = 0,71 [0,322; 1,104] p = 0,0003		Gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
	<b>Monat 15</b> Hedges' g = 0,57 [0,151; 0,996] p = 0,0078	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung des ACEND-Scores	<b>15 Monate</b> <b>Bewegung</b> Hedges' g = 0,64 [0,211; 1,060] p = 0,0033 <b>Fortbewegung</b> Hedges' g = 0,48 [0,061; 0,902] p = 0,0248	Gering
<b>Sicherheit</b>		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	Rate Ratio = 0,348 [0,139; 0,870] p = 0,0239	Beträchtlich
<sup>1</sup> Definiert als Beatmung von $\geq 16$ Stunden/Tag durchgehend für $> 21$ Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie <sup>2</sup> Unabhängig von der Dauer der Beatmung. ES = Efficacy Population		

Unterstützend zu den beiden Studien ENDEAR und CHERISH wird die 2,5-jährige, noch laufende NURTURE-Studie (CS5), eine multizentrische, multinationale, einarmige offene Studie bei 20 präsymptomatischen SMA-Patienten dargestellt. Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests bereits vor Symptombeginn festgestellt und die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich des Erreichens von Motorsteinen (HINE), der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht.

In einer Zwischenauswertung der Studie zeigte sich, dass kein Patient verstarb und lediglich ein Patient eine Beatmung von  $\geq 6$  Stunden/Tag für  $\geq 1$  Tag benötigte. Der Anteil an Patienten, die klinisch manifeste SMA-Symptome aufwiesen, betrug im Alter von 13 Monaten 44 %. An Tag 64 betrug der Anteil der HINE-Responder 72 %. Bei allen weiteren Studienzeitpunkten zeigten alle Patienten (100 %) eine klinische relevante Verbesserung des HINE. Beim letzten Studienbesuch konnten 59 % der Patienten mit Unterstützung stehen, 29 % mit Unterstützungen gehen, 18 % erreichten freies Stehen und 12 % freies Gehen. Keiner der Patienten, die einen motorischen Meilenstein erreichten, hatten bei den Kontrollen der darauffolgenden Studienbesuche diesen wieder verloren. Es traten keine UEs auf, die zu einem Therapieabbruch führten. Bei 30 % der Patienten trat ein SUE auf. Es trat kein SUE mit tödlichem Ausgang auf.

Präsymptomatische Patienten mit zwei oder drei *SMN2*-Kopien entwickeln im Laufe ihres Lebens mit großer Wahrscheinlichkeit eine infantile SMA. Ein Vergleich der Patienten mit infantiler SMA der ENDEAR-Studie zeigt, dass eine frühzeitige präsymptomatische Behandlung der Patienten zu einer Verlängerung der Überlebensdauer, einer Verhinderung bzw. Verzögerung des Todes oder der dauerhaften Beatmung und verbesserten Motorik führt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Beide Zulassungsstudien (ENDEAR und CHERISH) waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien mit einer Studiendauer von 14 und 15 Monaten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als „niedrig“ eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich. Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse für die beiden Studien:

### ENDEAR

- Um 37 % höhere Überlebensrate
- Verlängerung der Überlebensdauer (63 % geringeres Sterberisiko)
- Verlängerung der Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (53 % geringeres Risiko zur Beatmung)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Verringertes Risiko einer (dauerhaften) Beatmung (1,9-mal höhere Chance, keine dauerhafte Beatmung zu benötigen und 8,9-mal höhere Chance, keine Beatmung zu benötigen)
- Verlängerung der Zeit bis zur Beatmung (42 % geringeres Risiko zur Beatmung)
- Verbesserung motorischer Fähigkeiten (39-mal (ES) bzw. 43-mal (ITT) höhere Chance einer Verbesserung in der HINE Subskala 2 und 26-mal (ES) bzw. 30-mal (ITT) höhere Chance einer Verbesserung im CHOP INTEND)
- Verbesserte neurologische Funktionen (HINE Subskala 1 und 3)
- 58 % geringeres Risiko von UEs mit Therapieabbruch
- 20 % geringeres Risiko von SUEs

**CHERISH**

- Verbesserung motorischer Fähigkeiten (2,17-mal höhere Chance einer Verbesserung im HFMSE nach 15 Monaten)
- Erlangen von mehr neuen motorischen Meilensteine pro Patient nach WHO-Kriterien
- Verbesserung der Armfunktion (RULM)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ACEND)
- 65 % weniger Hospitalisierungen

**Fazit**

Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit 5q-assoziiertes SMA basiert auf signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“. Für Nusinersen ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse (erheblicher Zusatznutzen in den Dimensionen Mortalität und Morbidität; beträchtlicher Zusatznutzen in der Dimension Sicherheit) ein **erheblicher Zusatznutzen** für Patienten mit infantiler SMA (ENDEAR) und für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (CHERISH). Damit zeigt sich eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Nusinersen gegenüber BSC.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für Nusinersen umfasst gemäß Zulassung Patienten mit 5q-assoziiertes SMA.

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene, autosomal-rezessiv vererbare, progressive neuromuskuläre Erkrankung. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen, zu erreichen. Trotz der Einstufung als seltenes Leiden stellt die SMA die häufigste genetische Ursache für die Säuglingssterblichkeit dar. Bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn verlernen die betroffenen Kinder bereits erreichte motorische Meilensteine, wie beispielsweise das selbstständige Gehen, wieder. Die motorische Entwicklung geht kontinuierlich zurück und verbessert sich nicht wieder.

Das klinische Bild der SMA umfasst ein breites Spektrum von Formen mit äußerst variablem Krankheitsbeginn – von bereits im Mutterleib (intrauterin) auftretender Symptomatik bis hin zum Einsetzen erst im Erwachsenenalter. Anhand des Erkrankungsalters und dem Grad der motorischen Fähigkeiten, welche die Patienten erreichen, wurde die SMA in der Vergangenheit in die Typen 0, I, II, III und IV unterteilt. Da die Krankheitsverläufe jedoch eher ein Kontinuum darstellen, wird heutzutage vielmehr zwischen einer infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter ( $\leq 6$  Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD-10: G12.1), bei der die Erkrankung im Alter von  $> 6$  Monaten klinisch manifest wird, sowie der präsymptomatischen SMA unterschieden. Als präsymptomatisch wird die SMA bezeichnet, wenn sie genetisch durch die homozygote Deletion des SMN1-Gens vor dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert wird. Patienten mit präsymptomatischer und infantiler SMA sowie mit späterem SMA-Krankheitsbeginn kommen für eine Therapie mit Nusinersen in Frage.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Derzeit sind in der Indikation der SMA keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Die Therapie umfasst langfristige, symptomorientierte, patientenindividuelle Behandlungsmaßnahmen. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich. Die aktuelle, symptomatische Behandlung adressiert in diesem Zusammenhang nur die primären und sekundären Effekte der Muskelschwäche und umfasst eine Therapie pulmonaler Komplikationen, Ernährungs- und gastrointestinale Unterstützung, orthopädische Versorgung, Rehabilitation sowie gegebenenfalls Sterbebegleitung. Trotz bestmöglicher Unterstützung der Patienten führt die Erkrankung bei schweren Formen aufgrund zunehmendem respiratorischen Versagen sowie kontinuierlichem Fortschreiten der allgemeinen Schwäche in der Regel zum frühzeitigen Tod. Es gibt momentan keine Therapie, welche sich positiv auf die Erhaltung bzw. Verbesserung der motorischen Meilensteine auswirkt und im Falle von infantiler SMA das Risiko einer dauerhaften Beatmung oder eines frühzeitigen Todes reduziert. Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn ist die Krankheitsprogression mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens, z. B. durch das Angewiesen sein auf einen Rollstuhl, verbunden.

Nusinersen stellt die erste und derzeit einzige krankheitsmodifizierende Behandlung von SMA dar. Es verbessert die motorischen Funktionen und die Überlebensrate der Patienten, indem es ursächlich Einfluss auf den Krankheitsmechanismus und Krankheitsprogression nimmt. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression und anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Gegenüber der bisherigen Versorgung mit BSC kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen. Ebenso geht mit einer Verbesserung der motorischen Funktionen eine Reduzierung der mit der derzeitigen Behandlung verbundenen Belastungen für Eltern und Angehörige einher.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie	Infantile SMA: 71 – 120  Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn: 770 – 941

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Infantile SMA	Erheblich	71 – 120
		Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	Erheblich	770 – 941

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 621.637,62 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 310.818,81 €	Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 44.144.616,36 €- 74.626.308,00 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 22.072.308,18 €- 37.313.154,00 €
	- Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn		Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 478.751.473,20 €- 585.194.631,90 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 239.375.736,60 €- 292.597.315,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 522.896.089,56 €– 659.820.939,90 €
Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 261.448.044,78 €– 329.910.469,95 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Infantile SMA	Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 621.637,62 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 310.818,81 €	Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 44.144.616,36 €– 74.626.308,00 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 22.072.308,18 €– 37.313.154,00 €
		- Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn		Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 478.751.473,20 €– 585.194.631,90 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 239.375.736,60 €– 292.597.315,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1 Aufsättigungsdosis (Jahr 1): 522.896.089,56 €– 659.820.939,90 €
Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 261.448.044,78 €– 329.910.469,95 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie	Best Supportive Care	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Infantile SMA  - Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	12.994,40 €– 97.334,15 €  12.388,08 €– 97.334,15 €	922.602,40 €– 11.680.098,00 €  9.538.821,60 €– 91.591.435,15 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation).

### Dosierung und Art der Anwendung

„Die Behandlung mit Spinraza sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.

Die Entscheidung zur Behandlung sollte sich auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Wenn eine Aufsättigungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich – mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen den Dosen – verabreicht werden und die Behandlung sollte in der verordneten Häufigkeit fortgesetzt werden. Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich verabreicht und die Behandlung alle 4 Monate fortgesetzt werden.

Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die Injektion darf nicht in Hautareale appliziert werden, die Anzeichen einer Infektion oder Entzündung zeigen. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor zu entnehmen.

Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten; siehe Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise für die Anwendung**

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z. B. Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen; siehe Abschnitt 4.8). Schwierigkeiten bei dieser Art der Anwendung können unter Umständen bei sehr jungen Patienten sowie bei Patienten mit Skoliose auftreten. Die Verwendung von Ultraschall oder anderen bildgebenden Verfahren kann zur Unterstützung der intrathekalen Anwendung von Spinraza je nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenie, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

Nach Gabe anderer subkutan oder intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine Nierentoxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt. *In vitro*-Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Nusinersen durch kompetitive Plasmaproteinbindung oder eine kompetitive Wirkung auf oder Hemmung von Transportern gering ist.“