

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza[®])

Biogen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Veränderung des Spleißens am SMN2-Gen [4]	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus der Modulierung des Spleißens des SMN2-Gens durch das ASO Nusinersen [6].....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	Six-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease
CMAP	Compound Muscle Action Potential
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
hnRNP	heterogeneous Ribonuclein Particle (heterogenes Ribonukleoprotein)
HR	Hazard Ratio
ISS-N1	intronische Splice Silencing Site
KI	Konfidenzintervall
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Messenger Ribonukleinsäure)
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
ULM	Upper Limb Module
WHO	World Health Organization

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nusinersen
Handelsname:	Spinraza[®]
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12561175	EU/1/17/1188/001	12 mg Nusinersen	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Nusinersen handelt es sich um das erste und bisher einzige, gegen die prä-Messenger-RNA (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA) des *SMN* (Survival of Motor Neuron) 2-Gens gerichtete Antisense-Oligonukleotid (ASO), welches spezifisch zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) entwickelt wurde und für diese Indikation zugelassen ist.

Der auslösende genetische Faktor für die Entstehung von SMA – einer autosomal-rezessiv vererbaren, progressiven neuromuskulären Erkrankung – ist eine homozygote Mutation oder homozygote Deletion im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5, Locus q13, wodurch es zu einer verringerten Expression des SMN-Proteins mit resultierender Dysfunktion der Motoneuronen bis hin zu deren Absterben kommt [1; 2]. Für das SMN-Gen gibt es zwei Isoformen, *SMN1* und *SMN2*, die sich in einer relevanten Basenpaarposition an Stelle 840 unterscheiden: Das *SMN1*-Gen enthält an dieser Stelle Cytosin, das *SMN2*-Gen dagegen Thymin. Diese minimale Veränderung führt dazu, dass in 85 – 90 % der *SMN2*-Transkripte das Exon 7 fälschlicherweise herausgeschnitten wird. Das daraus entstehende Protein (SMN Δ 7) ist verkürzt, funktionsuntüchtig und wird rasch abgebaut. Schon bei Gesunden kodiert *SMN2* deutlich geringere Mengen an SMN-Gen als *SMN1*; bei SMA-Patienten wird das SMN-Protein aufgrund des Fehlens von *SMN1* nur 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 [3].

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. Die ASO binden mittels Watson-Crick-Basenpaarung an die prä-mRNA. Auf diese Weise hemmen sie die Erkennung von Splicing-Faktoren und kontrollieren die Bildung reifer mRNA [4]. Nusinersen erhöht den Anteil des Einschlusses von Exon 7 beim Spleißen der *SMN2*-mRNA, indem es an eine intronische Splice Silencing Site (ISS-N1) bindet, welche auf Intron 7 der *SMN2*-prä-mRNA liegt. Durch diese Bindung verdrängt das ASO Splicing-Faktoren, welche normalerweise das Spleißen von Exon 7 unterdrücken. Die Verdrängung dieser Faktoren führt zu einer Beibehaltung des Exon 7 in der *SMN2*-mRNA. Wenn daher die *SMN2*-mRNA exprimiert wird, wird sie in funktionales SMN-Protein voller Länge übersetzt

[5]. In der nachfolgenden Abbildung 2-1 wird die Veränderung des Spleißens am *SMN2*-Gen durch das ASO verdeutlicht:

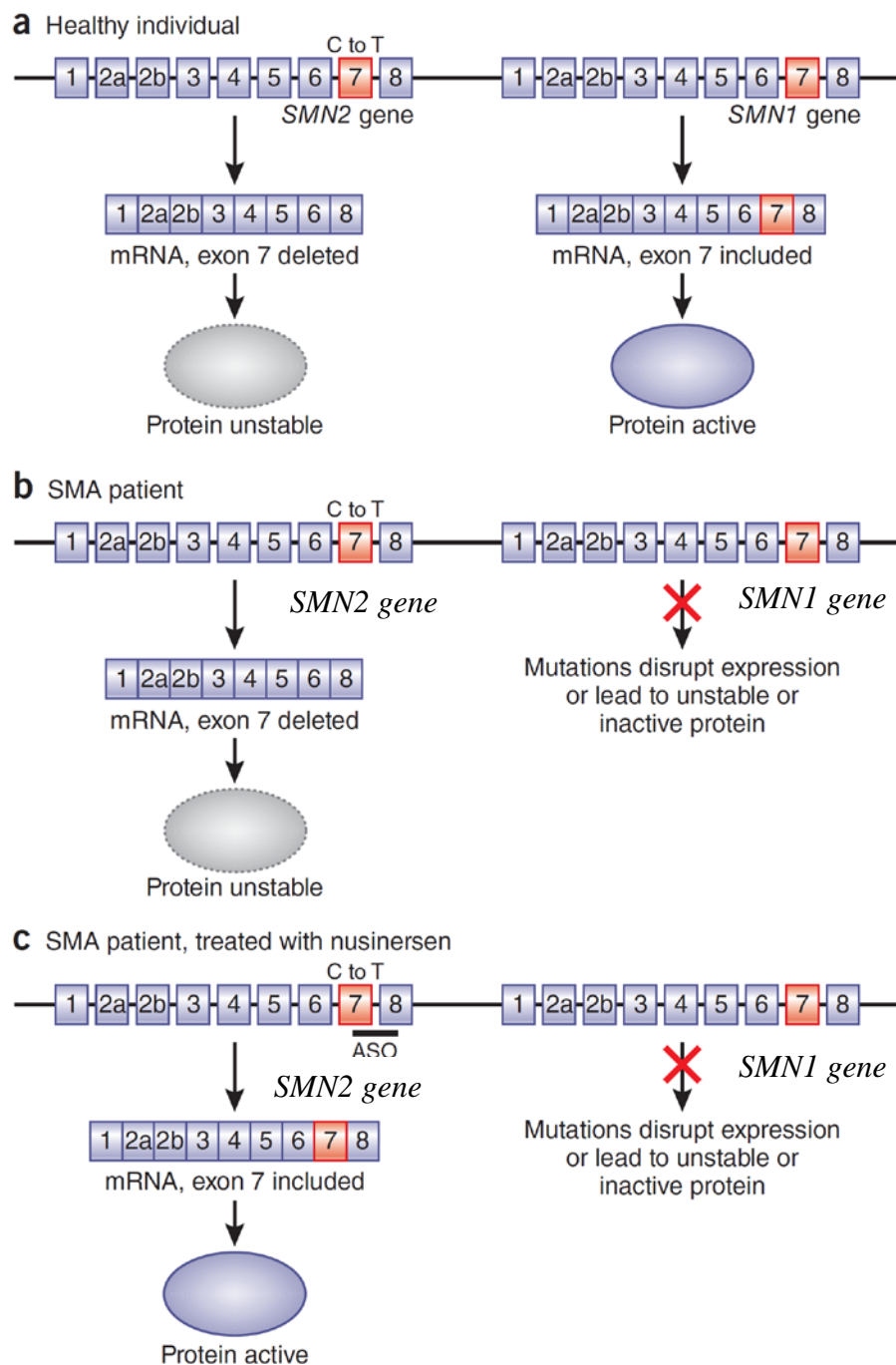


Abbildung 2-1: Veränderung des Spleißens am *SMN2*-Gen [4]

(a) Bei einem gesunden Menschen führt eine C→T-Mutation im *SMN2*-Gen zu einem Ausschluss des Exon 7 aus der gespleißten mRNA und Expression von inaktivem Protein. Das *SMN1*-Gen ist jedoch voll funktionsfähig und produziert aktives Protein voller Länge. (b) Bei einem SMA-Patienten ist das *SMN1*-Gen von einer Mutation oder Deletion betroffen.

Diese Veränderungen reduzieren oder stoppen die Protein-Expression, was zu SMA verschiedener Schweregrade führt. (c) Das ASO Nusinersen bindet an die prä-mRNA von *SMN*, um alternatives Spleißen und Erhöhung des Einschlusses von Exon 7 zu erreichen. Dies erhöht die Menge an aktivem SMN-Protein über diesen alternativen Syntheseweg.

Die nachfolgende Abbildung 2-2 zeigt den Eintritt von Nusinersen von der Zellmembran in das Zytoplasma und verdeutlicht noch einmal den Prozess des Spleißens am *SMN2*-Gen ohne Nusinersen gegenüber dem entsprechenden Prozess mit Nusinersen.

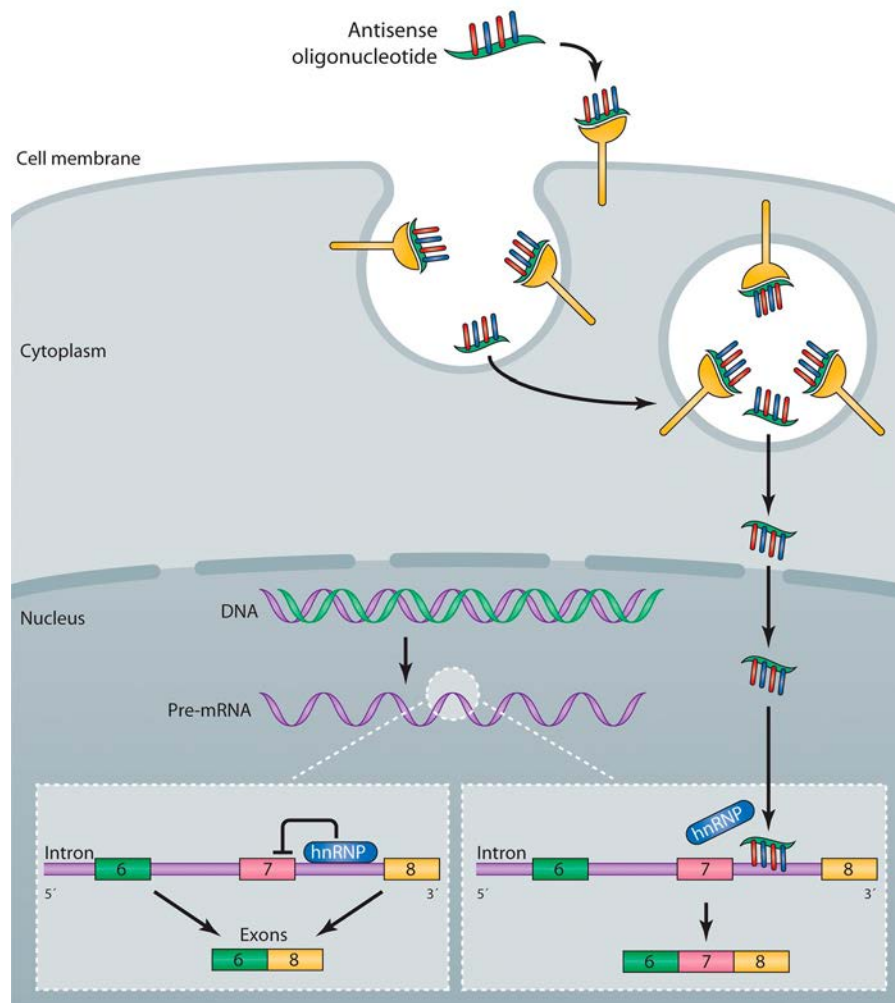


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus der Modulation des Spleißens des *SMN2*-Gens durch das ASO Nusinersen [6].

Die Einzelstrang-ASO werden mittels eines endozytischen Prozesses über die Interaktion mit auf der Zelloberfläche exprimierten Proteinen in die Zellen aufgenommen. Die ASO verlassen das Endosom und dringen in den Nucleus ein, wo sie an die *SMN2* prä-mRNA binden. Die Bindung des ASO an die RNA verdrängt ein heterogenes Ribonucleoprotein (heterogeneous Ribonuclein Particle hnRNP), welches normalerweise das Spleißen von Exon 7 bewirkt. Dies führt zur Expression einer gereiften mRNA, die Exon 7 enthält und zu einem SMN-Protein voller Länge übersetzt wird.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bezüglich der Krankheitssymptomatik lässt sich zusammenfassend sagen, dass es sich bei SMA um ein klinisches Spektrum von Erkrankungen handelt, bei dem das Alter bei Auftreten der Symptome und die Krankheitsschwere mit der Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Gen-Kopien zusammenhängen. Eine geringere Anzahl an *SMN2*-Gen-Kopien wird mit einem geringeren Alter beim Einsetzen der Symptome und einer verstärkten Symptomschwere assoziiert [5].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt keine weiteren in Deutschland zur Behandlung der vorliegenden Indikation zugelassenen Arzneimittel.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA)	ja	30.05.2017	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Spinraza[®] entnommen [5].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen das Arzneimittel betreffend stammen aus der Fachinformation zu Spinraza[®]. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rauchenzauner, M., Korinthenberg, R. & Kirschner, J. 2011. Standardisierte Beurteilung von motorischen Funktionen bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis*, 10, 72-82.
2. Biogen 2016. New Data Presented at World Muscle Society Congress Support Potential Benefit of Investigational Treatment Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy. Press Release.
3. Schara, U. & Schrank, B. 2015. Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophien. *Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen*. Springer.
4. Corey, D. R. 2017. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nature neuroscience*.
5. Biogen Idec Ltd 2017. Fachinformation Spinraza, Stand: Mai 2017.
6. Rigo, F., Hua, Y., Krainer, A. R. & Bennett, C. F. 2012. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *The Journal of cell biology*, 199, 21-5.