

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur 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

Dossierbewertung vom 2. Oktober 2017

Datum des Amendments: 7. Dezember 2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	5
3. Liste der verwendeten Quellen	5
4. Validität und Patientenrelevanz.....	6
4.1 RULM.....	6
5. Ergebnisse.....	7
5.1 RULM.....	7
6. Zusammenfassung	8
Referenzen.....	9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Revised of Upper Limb Module (RULM)-Scores im Vergleich zu Baseline in der Studie CHERISH – ITT-Population 7

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
BSC	Best Supportive Care
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
ICC	Interkorrelationskoeffizient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MW	Mittelwert
n / N	Anzahl Patienten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (Randomized Controlled Trial/s)
RULM	Revised Upper Limb Module
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1. Hintergrund

Nusinersen (Spinraza[®]) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der zulassungsbegründenden Studien. In die Bewertung gingen gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation ein:

- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie.

Als bewertungsrelevante Studien wurden in der Nutzenbewertung die pivotalen Studien ENDEAR (CS3B) und CHERISH (CS4) herangezogen. Dabei handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde, scheinkontrollierte Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA). Die ENDEAR-Studie untersuchte Patienten mit früh einsetzender, infantiler SMA, die CHERISH-Studie Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der SMA (Studienpopulation im Alter von 2 – 12 Jahren).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nusinersen in seiner Sitzung am 26. September 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Juni 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung hat am 6. November 2017 im Rahmen der 185. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel stattgefunden, um offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen zu erörtern.

Vor diesem Hintergrund beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Bewertung und Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Revised Upper Limb Module (RULM).

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die bisher unberücksichtigten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CHERISH sowie die Validität des Messinstrumentes RULM dargestellt und bewertet.

3. Liste der verwendeten Quellen

Es wurden folgende Quellen für das vorliegende Amendment berücksichtigt:

- Nutzendossier zu Nusinersen (Spinraza[®]) inklusive Zusatzanalysen des pU zu Nusinersen vs. BSC [1].

- Studienbericht CHERISH inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan [2].
- Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):406-412. [3]
- Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Dunaway Young S, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2016. [4]
- Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, De Sanctis R, Fanelli L, Palermo C, et al. Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):212-215. [5]

4. Validität und Patientenrelevanz

4.1 RULM

Primärer Endpunkt der Studie CHERISH war der Änderung der motorischen Funktion nach 15 Monaten im Vergleich zu Baseline mittels Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE). Darüber hinaus wurde als sekundärer Endpunkt der Studie unter anderem die Veränderung der Funktion der oberen Extremitäten nach 15 Monaten mittels RULM untersucht.

Der HFMSSE wurde als validiert, die Veränderung der motorischen Funktion als patientenrelevant eingestuft. (Ausführungen dazu sind der Nutzenbewertung zu Nusinersen zu entnehmen.)

Ergänzende Informationen zur Validierung des Upper Limb Module Test (ULM) und des Revised Upper Limb Module Test (RULM)

Der ULM ist ein Instrument zur Beurteilung und Dokumentation der Funktionalität der oberen Extremitäten und an nicht gehfähigen SMA-Patienten getestet worden. Für den Entwicklungsprozess wurden verschiedene neuromuskuläre Funktionsskalen berücksichtigt, wobei das Instrument von vormals 20 Items auf 9 Items reduziert wurde. Das Instrument kam dann an 25 nicht gehfähigen Kindern in Italien und UK zum Einsatz. Um die Variabilität der Patientenpopulation abzudecken wurden verschiedene Altersklassen berücksichtigt. In der Instrumentenentwicklung erfolgten Fokusgruppen sowie Tests zur Vermeidung von Deckeneffekten. Darüber hinaus wurde die 9 Item-Version an 40 Vorschulkindern und 45 nicht gehfähigen Typ II- und Typ III-SMA-Patienten untersucht. Ob verschiedene sprachliche Versionen des Instruments vorliegen wird nicht beschrieben.

Eine Untersuchung zur Korrelation des ULM mit dem HFMSSE über die Zeit ergab eine akzeptable Korrelation um 0,7 (0,66 - 0,72). Über einen Zeitraum von 12 Monaten zeigten 80 % der Patienten (59 von 74 Patienten) eine Veränderung von ± 1 Punkt, lediglich 2,7 % einen Unterschied von ± 2 Punkte. Diese Ergebnisse passen mit anderen Untersuchungen im nicht gehfähigen Setting zusammen und suggerieren, dass eine Veränderung von mehr als 2 Punktwerten als klinisch relevant angesehen werden könnte. Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass alle Patienten der Untersuchung unter Medikation mit Albuterol standen. Weitere Studien sind notwendig, um diesen Wert in unbehandelten Kohorten zu bestätigen. Die Autoren diskutieren, dass mittels ULM insbesondere bei schwachen Patienten mit geringem HFMSSE-Score (0 - 2 Punkte) Aktivitäten erfasst werden können, die durch den HFMSSE nicht erfasst werden (HFMSSE-Score 0-2 Punkte, dann ULM 0-9 Punkte). Eine Untersuchung zur der Konstruktvalidität bestätigte, dass beide

Instrumente unterschiedliche Konstrukte abbilden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Robustheit der vorliegenden Ergebnisse zu stützen [3,5].

Die aktuelle Version des ULM ist der Revised Upper Limb Module (RULM), bestehend aus 20 Items. Der 9-Item-Version des ULM wurden weitere Items ergänzt sowie bestehende Items adaptiert. Tests ergaben keine Boden- oder Deckeneffekte. In einer Population von SMA-Patienten lag die Reliabilität bei 95 % (PSI), der Intra-Class-Korrelation-Koeffizient bei 0,93 (basierend auf 17 Untersuchungen in 3 Ländern). Laufende Studien untersuchen weitere Aspekte (z.B. Handgriff) der Validität auch in schwächeren Patientenpopulationen. Darüber hinaus dauert eine natürliche Verlaufsstudie mit Erhebungen zum Messinstrument an. Die Autoren schließen aus den Ergebnisse zum RULM eine wertvolle Ergänzung zu bestehenden Skalen und den Einsatz in klinischen Studien, insbesondere bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit verloren haben [4].

5. Ergebnisse

5.1 RULM

Für die Bewertung des Endpunktes legte der pU Ergebnisse zur Veränderung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Zeitraum von Baseline bis Monat 15.

Im Vergleich zu Baseline zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied für Veränderung des RULM-Scores nach 15 Monaten zugunsten einer Behandlung mit Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87;4,82]; $p < 0,0001$). Bei Betrachtung des Hedges' g bleibt die untere Schwelle des 95 %-KI unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ein relevanter Effekt lässt sich somit nicht ableiten.

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Revised of Upper Limb Module (RULM)-Scores im Vergleich zu Baseline in der Studie CHERISH – ITT-Population

Studie Endpunkt	BSC			Nusinersen			Nusinersen vs. BSC
	N ¹⁾	n (%)	MW (SD)	N ¹⁾	n (%)	MW (SD)	Differenz LS MW [95%-KI] ²⁾ p-Wert Hedges' g [95%-KI] ²⁾ p-Wert Hedges' g
Veränderung des RULM von Baseline zu Monat 15 ³⁾	42	34 (81)	1,91 (2,9)	84	65 (79)	4,38 (4,9)	3,34 [1,87;4,82] <0,0001 0,57 [0,15;1,0] 0,008

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

²⁾ Basierend auf einem ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline. Die Schätzer werden aus der Anpassung des ANCOVA-Modells für jeden der imputierten Datensätze bestimmt.

³⁾ Quelle: Zusätzliche Analysen des pU zu Nusinersen vs. BSC [1].

6. Zusammenfassung

In der Zusammenschau der in der Nutzenbewertung zu Nusinersen dargestellten Ergebnisse beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Bewertung und Darstellung der Ergebnisse zum Messinstrument Revised Upper Limb Module (RULM). Der Endpunkt bildet die Veränderung der Funktion der oberen Extremitäten nach 15 Monaten ab und ist als sekundärer Endpunkt der Studie CHERISH prädefiniert worden.

Aus der vorliegenden Literatur ist zu interpretieren, dass der RULM ergänzend zum HFMSE erhoben werden kann, insbesondere bei schwachen Patienten (mit geringem HFMSE-Score) und Patienten, die ihre Gehfähigkeit verloren haben. Die Instrumente HFMSE und RULM bilden unterschiedliche Konstrukte ab. Der HFMSE gilt als validiert, während die Validierung des RULM durch Ergebnisse laufender Validierungsstudien weiter zu etablieren gilt. Der RULM fokussiert die Funktionalität der oberen Extremitäten, was insbesondere bei nicht gehfähigen Patienten von Bedeutung sein kann.

In der Ergebnisdarstellung zeigt sich, bezogen auf die Mittelwertdifferenz, zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Das Ergebnis ist jedoch in Zusammenschau mit der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g zu betrachten. Da die untere Schwelle des 95 %-KI des Hedges'g unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, ist davon auszugehen, dass sich die Effektstärke des RULM in einem irrelevanten Bereich befindet.

Insgesamt ergeben sich im Vergleich zur Nutzenbewertung durch die ergänzende Validierung und Ergebnisbewertung des RULM keine Änderungen für die Ableitung des Zusatznutzens von Nusinersen (Spinraza®).

Referenzen

1. **Biogen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Nusinersen (Spinraza®). 2017.
2. **Biogen.** A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH); Clinical Study Report [online]. NCT02292537. In: ClinicalTrials.gov. 22.03.2017. 2014. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292537>.
3. **Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al.** Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):406-412.
4. **Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al.** Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2016(55):869-874.
5. **Sivo S, Mazzone E, Antonaci L, De Sanctis R, Fanelli L, Palermo C, et al.** Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):212-215.