

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza[®])

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.5.1 Infantile SMA (Typ 1, ≤ 2 SMN2-Kopien)	14
1.5.2 SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2, Typ 3, Typ 4, Erwachsene ≥ 3 SMN2-Kopien)	27
1.5.3 Präsymptomatisch behandelte SMA	60
1.5.4 Fazit	62
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	74
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	77
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen	13
Tabelle 1-8: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und SMN2- Kopien	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse der ENDEAR (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 1-10: Ergebnisse der SHINE-ENDEAR (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 1-11: Ergebnisse der CHERISH (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 1-12: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 1-13: Ergebnisse der CHERISH (Typ 2) und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 1-14: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (Typ 2) und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 1-15: Ergebnisse der CHERISH (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 1-16: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 1-17: Ergebnisse der Registerdaten (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens	56
Tabelle 1-18: Ergebnisse der Registerdaten (Erwachsene) und Ausmaß des Zusatznutzens ..	57
Tabelle 1-19: Ergebnisse der NURTURE und Ausmaß des Zusatznutzens	60
Tabelle 1-20: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	61
Tabelle 1-21: ENDEAR – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (ITT).....	62
Tabelle 1-22: SHINE-ENDEAR (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe	63
Tabelle 1-23: CHERISH (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC	65
Tabelle 1-24: SHINE-CHERISH (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe	66
Tabelle 1-25: CHERISH Typ 2 SMA – Zusammenfassung und des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC.....	67
Tabelle 1-26: SHINE-CHERISH (Typ 2) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe	68

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-27: CHERISH Typ 3 SMA – Zusammenfassung und des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC.....	69
Tabelle 1-28: SHINE-CHERISH (Typ 3) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe	70
Tabelle 1-29: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (SMA-Indikationsregister)	71
Tabelle 1-30: Indirekter Vergleich NURTURE versus ENDEAR-BSC – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC.....	72
Tabelle 1-31: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	76
Tabelle 1-32: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	76
Tabelle 1-33: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	77
Tabelle 1-34: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC	59

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEND	Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease
DMT	disease modifying treatment
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	ICD
ISMAR	italienische Register International SMA Consortium Registry
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
KI	Konfidenzintervall
LP	Lumbalpunktion
LS	least squares
MD	Mittelwertdifferenz
MW	Mittelwert
NA	not available
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PSM	Propensity Score Matching
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RULM	Revised Upper Limb Module
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen GmbH
Anschrift:	Riedenburger Straße 7 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nusinersen
Handelsname:	Spinraza®
ATC-Code:	M09AX07
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42677
Pharmazentralnummer (PZN)	12561175
ICD-10-GM-Code	G12.0 und G12.1
Alpha-ID	<p>I75613 G12.0 83330 Hoffmann-Werdnig-Krankheit I3473 G12.0 Infantile spinale Muskelatrophie Typ I I3474 G12.0 Muskelatrophie Typ I I83147 G12.0 Muskuläre Werdnig-Hoffmann-Atrophie I119808 G12.0 83330 Proximale spinale Muskelatrophie Typ I I24180 G12.0 Werdnig-Hoffmann-Syndrom</p> <p>I85612 G12.1 83419 Juvenile Form der spinalen Muskelatrophie (Typ III) I85613 G12.1 Kindheitsform der spinalen Muskelatrophie (Typ II) I75608 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Krankheit I3475 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Syndrom I125148 G12.1 70 Proximale spinale Muskelatrophie I120036 G12.1 83419 Proximale spinale Muskelatrophie Typ III I3477 G12.1 83419 Spinale juvenile Muskelatrophie I3476 G12.1 Spinale Muskelatrophie beim Erwachsenen I79508 G12.1 Welander-Syndrom</p>

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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 1-5 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 1-5: 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

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie	Best Supportive Care
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

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

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2020-B-157) hat am 13. August 2020 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Hierbei wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- a) Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen [6].

Zu den Maßnahmen des Best Supportive Care zählen unter anderem z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, aber auch operative Maßnahmen (z. B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement und Hilfsmittel. Der Einsatz, die Kombination und die Anzahl der einzelnen Behandlungen und Anwendungen ist je nach Schweregrad und körperlicher Verfassung individuell auf jeden einzelnen Patienten zugeschnitten.

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)

Aufgrund der umfangreichen verfügbaren Evidenz zu Nusinersen aus fünf klinischen Studien ENDEAR, CHERISH, EMBRACE, NURTURE und SHINE sowie von Daten aus krankheitsspezifischen SMA-Registerdaten wird Modul 4A in vier Teilen beschrieben:

Modul 4A.1: Daten zur infantilen SMA, Typ 1, ≤ 2 SMN2-Kopien
(ENDEAR-Studie sowie Meta-Analyse mit der Studie EMBRACE)

Modul 4A.2: Daten zu SMA mit späterem Krankheitsbeginn Typ 2, Typ 3, Typ 4, Adulte, ≥ 3 SMN2-Kopien
(CHERISH-Studie, EMBRACE-Studie, Meta-Analysen, Register, indirekter Vergleich)

Modul 4A.3: Daten zu präsymptomatisch behandelten SMA-Patienten
(NURTURE-Studie, indirekter Vergleich)

Modul 4A.4: Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zur infantilen SMA Typ 1 und SMA mit späterem Krankheitsbeginn Typ 2 und Typ 3 (SHINE-Studie)

Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 geben eine Übersicht über die Patientenpopulationen und die vorgelegten Studiendaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und Typen

	Gesamtpopulation 5q-assoziierte SMA			
	Präsymptomatische SMA (Nusinersen NURTURE vs. BSC ENDEAR)			
Analog ICD-10	Infantil (ENDEAR EMBRACE, SHINE)	Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, SHINE, Register, indirekter Vergleich)		
Typen	Typ 1 (ENDEAR, EMBRACE Meta-Analysen, SHINE)	Typ 2 (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen, SHINE)	Typ 3 (CHERISH, Register, indirekter Vergleich, SHINE)	Typ 4 (Register)
BSC = Best Supportive Care, ICD = International Classification of Diseases, SMA = Spinale Muskelatrophie				

Tabelle 1-8: Übersicht der SMA-Patientenpopulationen gemäß ICD-10 und *SMN2*-Kopien

	Gesamtpopulation 5q-assoziierte SMA	
	Präsymptomatische SMA (Nusinersen NURTURE vs. BSC ENDEAR)	
Analog ICD-10	Infantil (ENDEAR EMBRACE)	Später einsetzend (CHERISH, EMBRACE, Register, indirekter Vergleich)
<i>SMN2</i>-Kopien¹	≤ 2 Kopien (ENDEAR, EMBRACE Meta-Analysen)	≥ 3 Kopien (CHERISH, EMBRACE, Meta-Analysen)
BSC = Best Supportive Care, ICD = International Classification of Diseases, SMA = Spinale Muskelatrophie, SMN = Survival of Motor Neuron		
¹ Vereinfachte Darstellung: eine eindeutige Zuordnung der <i>SMN2</i> -Kopien ist nicht möglich.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.1 Infantile SMA (Typ 1, ≤ 2 SMN2-Kopien)

In der 14-monatigen multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, randomisierten ENDEAR-Studie mit dem Einschluss von infantilen, Typ 1 SMA-Patienten zeigte sich im Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC eine erhebliche Verlängerung des Überlebens, einem beträchtlich geringeren Risiko zu versterben oder beatmet werden zu müssen, eine erhebliche Verbesserung der Motorik mit einer einhergehenden guten Verträglichkeit. Dies zeigt sich auch für Patienten mit ≤ 2 SMN2-Kopien. Es besteht ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie bei Patienten mit infantiler SMA, Patienten mit Typ 1 SMA, Patienten mit ≤ 2 SMN2-Kopien.**

1.5.1.1 ENDEAR-Studie (intention-to-treat, ITT)

In die Analyse der Patienten aus der ENDEAR-Studie konnten 41 versus 80 Patienten mit BSC- bzw. Nusinersen-Behandlung eingehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für alle patientenrelevanten Endpunkte mit entsprechenden Effektschätzern ist in Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: Ergebnisse der ENDEAR (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	NA [23,10; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,37 [0,179; 0,774] p = 0,0082	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Überlebensrate	61 vs. 84 (% der Überlebenden) Nusinersen vs. BSC RR: 1,37 [1,056; 1,787] p = 0,0181	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität: Beatmung		
Zeit bis zum Tod oder zur <u>dauerhaften</u> Beatmung (Wochen) ¹	22,6 [13,6; 31,3] vs. NA [36,3; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,53 [0,316; 0,891] p = 0,0166	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) (Wochen) ²	14 vs. 36 (% Patienten) Nusinersen vs. BSC RR: 2,49 [1,032; 6,013] p = 0,0423	Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)	Zu Tag 394 0 vs. 25 (% Responder) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 21,26 [1,318; 342,864] p = 0,0312	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu HINE-Responder (Subskala 2)	NA [NA; NA] vs. 26,1 [25,1; 29,1] <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 3,22 [1,504; 6,9] p = 0,0026	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Veränderung des HINE-Scores ohne Item bewusstes Greifen (Subskala 2) zu Baseline	Tag 394 -0,73 (1,421) vs. 4,46 (4,701) MW-Differenz (SD) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g ³ : 1,26 [0,488; 2,022]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung des HINE-Scores mit Item bewusstes Greifen (Subskala 2) zu Baseline	Tag 394 -0,36 (1,804) vs. 5,92 (5,298) MW-Differenz (SD) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 1,34 [0,567; 2,119]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der CHOP INTEND-Responder	Tag 394 2 vs. 30 (% Responder) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 12,30 [1,725; 87,728] p = 0,0123	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu CHOP INTEND-Responder	NA [NA; NA] vs. 11,6 [9,3; 21,1] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 29,95 [7,12; 12,222] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Veränderung des CHOP INTEND-Scores zu Baseline	Tag 394 -11,32 (9,371) vs. 13,73 (8,004) MW-Differenz (SD) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 2,91 [1,917; 3,906]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Sicherheit: UEs nach PT		
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,26 [0,075; 0,881] p = 0,0307	Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren UE	80 vs. 56 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,70 [0,547; 0,893] p = 0,0042	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum schweren UE	11,7 [6,7; 15,9] vs. 23,4 [11,4; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,57 [0,365; 0,903] p = 0,0164	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC		
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 vs. 61 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 1,79 [1,133; 2,840] p = 0,0127	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33,4 [28,3; NA] vs. 25,1 [15,7; 35,4] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 1,92 [1,056; 3,479] p = 0,0326	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 vs. 49 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,69 [0,511; 0,929] p = 0,0146	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,10 [0,012; 0,942] p = 0,0441	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13,9 [8,6; 18,1] vs. 34,7 [20,3; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,53 [0,327; 0,863] p = 0,0106	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	17 vs. 4 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,22 [0,060; 0,850] p = 0,0222	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,19 [0,050; 0,745] p = 0,0170	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dysphagie	NA [27,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,32 [0,108; 0,968] p = 0,0436	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	NA [15,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,51 [0,259; 0,990] p = 0,0465	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 1 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,10 [0,012; 0,849] p = 0,0347	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	37 vs. 18 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,48 [0,256; 0,892] p = 0,0204	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	12 vs. 1 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,10 [0,012; 0,849] p = 0,0347	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,09 [0,010; 0,769] p = 0,0279	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	NA [18,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,38 [0,182; 0,791] p = 0,0098	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,08 [0,010; 0,710] p = 0,0231	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Sicherheit: Therapieabbrüche		
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen	39 vs. 16 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,42 [0,222; 0,78] p = 0,0062	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum UE, das zu einem Therapieabbruch führt	NA [23,0; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,37 [0,178; 0,769] p = 0,0078	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: SUEs		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE	95 vs. 76 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,80 [0,696; 0,923] p = 0,0020	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 1 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,10 [0,012; 0,849] p = 0,0347	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,09 [0,010; 0,737] p = 0,0252	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR Dimension Endpunkt	BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 80) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,21 [0,052; 0,834] p = 0,0267	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zusatznutzen gesamt		erheblich
<p>¹ Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie</p> <p>² Nur dargestellt für Patienten, die zu Baseline keine Beatmung benötigten; BSC: N = 35, Nusinersen: N = 59</p> <p>³ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>BSC = Best Supportive Care, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NA = not available, MW = Mittelwert, SD = Standard Deviation, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>		

1.5.1.2 Meta-Analysen mit EMBRACE-Studie

Zur Unterstützung der Daten der Einzelstudien wurden zwei Meta-Analysen vorgelegt.

(1) In die Meta-Analyse zwischen der Studie ENDEAR und EMBRACE gingen nur diejenigen EMBRACE-Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien und einem Alter bei Symptombeginn von ≤ 6 Monaten ein (entspricht Haupteinschlusskriterien der ENDEAR Studie).

(2) In einer 2. Meta-Analyse gingen nur Patienten mit ≤ 2 *SMN2*-Kopien aus den Studien ENDEAR und EMBRACE ein.

Zusätzlich zu den beschriebenen lebensverlängernden Effekten und der klinisch relevanten Verbesserung der Motorik einhergehend mit einem guten Sicherheitsprofil konnten die Daten aus den Einzelstudien auch meta-analytisch bestätigt werden. Meta-Analysen wurden sowohl hinsichtlich der phänotypischen Klassifikation nach SMA-Typen als auch auf Genotypen-Ebene basierend auf den *SMN2*-Kopien unterstützend vorgelegt. **Sie alle weisen in die gleiche Richtung und untermauern den erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC bei infantiler SMA.**

1.5.1.3 SHINE-ENDEAR-Studie

Die SHINE-Studie (CS 11) ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben Aussagen zur Langzeitsicherheit von Nusinersen, kann ein sinnvoller Vergleich durchgeführt werden, der den Zusatznutzen von Nusinersen unterstreicht. Es werden Daten vorgelegt, die den Vergleich zwischen frühzeitiger und später Nusinersen Therapie zeigen. Es werden die Ergebnisse für eine frühe Nusinersen-Gabe (Nusinersen in der RCT-Phase und der SHINE-Studie) und für eine späte Nusinersen-Gabe (BSC-Patienten der RCT-Phase, die erst in der SHINE-Studie Nusinersen erhalten) vergleichend dargestellt.

In die Analyse der Patienten aus der SHINE-ENDEAR-Studie konnten 24 versus 65 Patienten mit früher Nusinersen- bzw. später Nusinersen-Behandlung eingehen.

Auch die langfristige Gabe von Nusinersen führte zu einem **Anhaltspunkt eines beträchtlichen Zusatznutzens** einer frühen Nusinersen-Gabe. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-10 dargestellt.

Tabelle 1-10: Ergebnisse der SHINE-ENDEAR (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	NA [23,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,84 [0,739; 0,957] p = 0,0085	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Überlebensrate	54 vs. 78 (% Überlebende) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 1,45 [1,066; 1,971] p = 0,0179	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität: Tod oder Beatmung		
Zeit bis zum Tod oder zur <u>dauerhaften</u> Beatmung (Wochen) ²	22,60 [13,6; 31,3] vs. 75,00 [36,3; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,87 [0,795; 0,959] p = 0,0044	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65) ¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HINE-Responder (Subskala 2)	Zu Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] ³ 5 vs. 22 (% Responder) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 4,56 [1,110; 18,692] p = 0,0353	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu HINE-Responder (Subskala 2)	141,40 [NA; NA] vs. 26,10 [25,1; 32,1] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,31 [1,137; 1,519] p = 0,0002	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) ohne Item bewusstes Greifen zu Baseline	Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] 0,08 (1,676) vs. 7,41 (5,629) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Hedges' g ⁴ : 1,53 [0,730; 2,337]	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Veränderung des HINE-Scores (Subskala 2) mit Item bewusstes Greifen zu Baseline	Tag 818 12 (29) vs. 22 (27) [n (%)] 0,75 (2,454) vs. 9,09 (6,316) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Hedges' g: 1,53 [0,729; 2,335]	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der CHOP INTEND-Responder	Tag 1298 18 (44) vs. 41 (51) [n (%)] 5 vs. 47 (% Responder) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 9,62 [2,440; 37,900] p = 0,0012	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu CHOP INTEND-Responder	NA [NA; NA] vs. 11,6 [9,3; 25,7] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,82 [1,477; 2,239] p < 0,0001	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung des CHOP INTEND-Scores zu Baseline	Tag 1298 18 (44) vs. 41 (51) [n (%)] -6,14 (7,436) vs. 18,17 (10,567) [MW- Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen- Gabe</i> Hedges' g: 2,46 [1,743; 3,183]	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad		
Zeit bis zum schweren UE	11,70 [6,7; 15,9] vs. 23,40 [11,4; 36,0] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen- Gabe</i> HR: 0,92 [0,842; 0,995] p = 0,0383	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC		
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78 vs. 60 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen- Gabe</i> RR: 0,78 [0,610; 0,985] p = 0,0370	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13,90 [8,6; 18,1] vs. 36,00 [20,3; 121,1] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen- Gabe</i> HR: 0,88 [0,806; 0,967] p = 0,0070	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	17 vs. 4 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen- Gabe</i> RR: 0,22 [0,059; 0,795] p = 0,0212	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinitis	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,68 [0,521; 0,898] p = 0,0062	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	15 vs. 2 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,17 [0,036; 0,799] p = 0,0250	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Dyspnoe	NA [195,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,64 [0,465; 0,888] p = 0,0074	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 1 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,10 [0,012; 0,838] p = 0,0337	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	39 vs. 22 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,57 [0,326; 0,996] p = 0,0483	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	12 vs. 2 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,20 [0,041; 0,999] p = 0,0499	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Akute respiratorische Insuffizienz	NA [40,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,84 [0,721; 0,975] p = 0,0222	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,61 [0,397; 0,940] p = 0,0249	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	NA [18,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,85 [0,741; 0,973] p = 0,0183	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,69 [0,496; 0,959] p = 0,0270	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: Nebenwirkungen – Therapieabbrüche		
Anzahl der Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führen	46 vs. 22 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,48 [0,284; 0,810] p = 0,0060	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	12 vs. 2 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,20 [0,041; 0,999] p = 0,0499	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	24 vs. 46 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 1,87 [1,039; 3,375] p = 0,0368	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: geringerer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Akute respiratorische Insuffizienz	195,70 [40,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,87 [0,754; 0,998] p = 0,0466	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Retention von Bronchialsekret	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,69 [0,495; 0,958] p = 0,0267	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Sauerstoffsättigung erniedrigt	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,73 [0,546; 0,971] p = 0,0307	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Respiratorische Insuffizienz	159,10 [15,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,88 [0,781; 0,994] p = 0,0403	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Virale Infektion der oberen Atemwege	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,77 [0,593; 0,987] p = 0,0395	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Ein zu Nusinersen randomisierter Patient wurde innerhalb der RCT-Phase der Studie ENDEAR (CS3B) nie dosiert. Er nahm aber anschließend an der Extensionsstudie SHINE (CS11) teil. Integrierte Wirksamkeitsdaten basieren auf den Basiswerten der ENDEAR, Sicherheitsdaten basieren auf der ersten Dosierung in der Studie SHINE. In der SHINE-Studie wurden 24 Patienten (späte Nusinersen-Gabe) und 65 Patienten (frühe Nusinersen-Gabe) analysiert.</p> <p>² Definiert als Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder bei Notwendigkeit einer Tracheotomie</p> <p>³ Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 41) vs. Nusinersen (N = 81) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 24) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 65)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<p>⁴ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>BSC = Best-Supportive-Care, CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, PT = Preferred Term, SD = Standardabweichung, SOC = System Organ Class, (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial, RR = Relatives Risiko</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2 SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2, Typ 3, Typ 4, Erwachsene ≥ 3 SMN2-Kopien)

In der 15-monatigen multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, randomisierten CHERISH-Studie mit Patienten in einem Alter bei Screening 2 bis 12 Jahre zeigte sich im Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC bei den aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen. Die Patienten verbesserten sich beträchtlich hinsichtlich ihrer Motorik einhergehend mit einer geringen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem sehr guten Sicherheitsprofil. Es ergab sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie bei Patienten mit später einsetzender SMA**.

1.5.2.1 CHERISH-Studie

In die Analyse der Patienten aus der CHERISH-Studie konnten 42 versus 84 Patienten mit BSC- bzw. Nusinersen-Behandlung eingehen. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-11 bis dargestellt.

Tabelle 1-11: Ergebnisse der CHERISH (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens

CHERISH ITT Dimension Endpunkt	BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 26 vs. 57 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 2,16 [1,260; 3,705] p = 0,0051	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum HFMSE-Responder	65,4 [26,1; NA] vs. 24,1 [23,9; 38,7] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 2,66 [1,568; 4,527] p = 0,0003	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -0,68 (4,726) vs. 3,79 (4,655) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g ¹ : 0,95 [0,56; 1,338]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,18 (0,528) vs. 0,23 (0,496) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 0,81 [0,379; 1,251]	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 1,03 (3,492) vs. 3,95 (4,661) [MW-Differenz (SD)]	Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH ITT Dimension Endpunkt	BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	<i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 0,67 [0,294; 1,055]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern ¹	Zu Tag 456 Gesamtscore (PedsQL 4.0) -6,14 (11,113) vs. -1,04 (10,363) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 4,65 [0,926; 8,368] p = 0,0220 Hedges' g: 0,48 [0,099; 0,856]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 456 Neuromuskuläre Erkrankung (PedsQL 3.0) -8,98 (10,885) vs. -2,39 (13,091) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 5,86 [1,309; 10,408] p = 0,0175 Hedges' g: 0,53 [0,151; 0,904]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 3 – Bewegung -4,19 (19,451) vs. 4,72 (16,490) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 10,77 [4,033; 17,502] p = 0,005 Hedges' g: 0,51 [0,13; 0,881]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 4 – Fortbewegung -6,48 (9,229) vs. 1,22 (13,994) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 0,61 [0,228; 0,985]	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: Hospitalisierungen		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,28 [0,144; 0,544] vs. 0,11 [0,056; 0,208] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Rate Ratio: 0,38 [0,153; 0,968] p = 0,0425	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,39 [0,162; 0,958] p = 0,0399	Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH ITT Dimension Endpunkt	BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs nach SOC		
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	NA [65,7; NA] vs. NA [65,9; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 3,01 [1,148; 7,869] p = 0,0250	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Sicherheit: UEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Rückenschmerzen	0 vs. 25 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 21,75 [1,350; 350,552] p = 0,0299	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Kopfschmerzen	7 vs. 29 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 4,00 [1,277; 12,528] p = 0,0173	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Gelenkkontraktur	17 vs. 5 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,29 [0,089; 0,922] p = 0,0361	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	19 vs. 5 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,25 [0,080; 0,783] p = 0,0173	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Kopfschmerzen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 4,44 [1,334; 14,800] p = 0,0151	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Gelenkkontraktur	NA [NA; NA] vs. 67,1 [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,28 [0,081; 0,969] p = 0,0444	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,21 [0,061; 0,701] p = 0,0113	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH ITT Dimension Endpunkt	BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Zeit bis zu milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Kopfschmerzen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 3,79 [1,126; 12,740] p = 0,0314	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,23 [0,066; 0,806] p = 0,0216	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	19 vs. 5 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,25 [0,080; 0,783] p = 0,0173	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,21 [0,061; 0,701] p = 0,0113	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: Therapieabbrüche		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.	
Sicherheit: SUEs nach SOC		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 vs. 12 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,45 [0,210; 0,984] p = 0,0453	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,41 [0,172; 0,971] p = 0,0427	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	14 vs. 2 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,17 [0,035; 0,791] p = 0,0241	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH ITT Dimension Endpunkt	BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,13 [0,026; 0,676] p = 0,0150	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS MD = (least squares) Mittelwertdifferenz, LP = Lumbalpunktion, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT; NA = not available, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis WHO = World Health Organization</p>		

1.5.2.2 SHINE-CHERISH-Studie

In die Analyse der Patienten aus der SHINE-CHERISH (ITT)-Studie konnten 42 versus 83 Patienten mit früher Nusinersen- bzw. später Nusinersen-Behandlung eingehen. Ein Patient entschied sich nicht an der SHINE-Studie teilzunehmen.

Auch die langfristige Gabe von Nusinersen führte zu einem **Anhaltspunkt eines beträchtlichen Zusatznutzens** einer frühen Nusinersen-Gabe. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-12 bis dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (ITT) und Ausmaß des Zusatznutzens

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	Zwei Patienten verstarben während der SHINE-Studie (jeweils ein Patient aus früher Nusinersen-Gabe und später Nusinersen-Gabe).	
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	<p>Zu Tag 930 41 (98) vs. 83 (99) [n (%)]² 38 vs. 61 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 1,59 [1,045; 2,431] p = 0,0305</p> <p>Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)] 31 vs. 42³ (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 1,35 [0,802; 2,259] p = 0,2605</p>	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zum HFMSE-Responder	<p>82,30 [26,1; 182,0] vs. 24,10 [23,9; 38,7] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,19 [1,082; 1,309] p = 0,0003</p>	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	<p>Zu Tag 930 41 (98) vs. 83 (99) [n (%)] 1,20 (6,177) vs. 3,58 (6,473) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 3,35 [1,413; 5,289] p = 0,0008 Hedges' g⁴: 0,37 [-0,006; 0,748]</p> <p>Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)]² 1,41 (7,382) vs. 4,18 (8,135) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 4,13 [1,451; 6,803] p = 0,0029 Hedges' g: 0,35 [-0,074; 0,771]</p>	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit neuem motorischen Meilenstein gemäß WHO	Zu Tag 1410 34 (81) vs. 61 (73) [n (%)] 5 vs. 21 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 4,50 [1,095; 18,490] p = 0,0370	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 1410 -0,18 (0,521) vs. 0,42 (0,926) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Hedges' g: 0,73 [0,297; 1,165]	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 39 (93) vs. 76 (90) [n (%)] 1,23 (3,272) vs. 4,26 (4,677) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 3,58 [2,266; 4,890] p < 0,0001 Hedges' g: 0,71 [0,310; 1,105] Zu Tag 1410 35 (83) vs. 61 (73) [n (%)] 4,74 (4,514) vs. 6,61 (5,264) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 2,84 [1,295; 4,378] p = 0,0004 Hedges' g: 0,37 [-0,050; 0,788]	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering Zu Tag 1410 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 1 – Essen/Körperpflege/Ankleiden 31 (74) vs. 66 (79) [n (%)] 1,29 (14,572) vs. 10,45 (17,589) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 9,99 [4,144; 15,837] p = 0,0010 Hedges' g ³ : 0,54 [0,111; 0,978]	Zu Tag 1170: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 3 – Bewegung 30 (71) vs. 63 (75) [n (%)] -2,38 (23,273) vs. 4,85 (22,930) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 11,25 [2,008; 20,498] p = 0,0176 Hedges' g: 0,31 [-0,126; 0,749]	Zu Tag 1170: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 1170 Domäne 4 – Fortbewegung 26 (62) vs. 54 (64) [n (%)] ² -3,62 (10,120) vs. 4,94 (18,053) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 11,59 [4,612; 18,575] p = 0,0014 Hedges' g: 0,53 [0,056; 1,007]	Zu Tag 1170: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Sicherheit: Hospitalisierungen		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,37 [0,242; 0,565] vs. 0,17 [0,118; 0,239] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Rate Ratio = 0,45 [0,262; 0,789] p = 0,0051	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,10 [0,060; 0,181] vs. 0,05 [0,028; 0,079] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Rate Ratio = 0,45 [0,224; 0,890] p = 0,0219	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [213,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,86 [0,744; 0,993] p = 0,0392	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	67 vs. 38 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,57 [0,404; 0,808] p = 0,0015	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	21 vs. 7 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,33 [0,127; 0,874] p = 0,0256	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	24 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,35 [0,143; 0,854] p = 0,0211	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 vs. 6 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,31 [0,109; 0,897] p = 0,0306	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schweren UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,79 [0,634; 0,993] p = 0,0432	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	12 vs. 1 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,10 [0,012; 0,829] p = 0,0328	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	57 vs. 35 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,60 [0,407; 0,896] p = 0,0122	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	26 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,32 [0,133; 0,761] p = 0,0101	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	29 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,29 [0,124; 0,686] p = 0,0048	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,813] p = 0,0356	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	31 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,27 [0,116; 0,624] p = 0,0022	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	29 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,29 [0,124; 0,686] p = 0,0048	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,74 [0,618; 0,897] p = 0,0019	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach SOC		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 vs. 24 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,56 [0,331; 0,933] p = 0,0261	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [133,7; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,87 [0,761; 0,984] p = 0,0268	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	26 vs. 7 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,27 [0,108; 0,687] p = 0,0058	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (ITT) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 42) vs. Nusinersen (N = 84) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 42) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 83)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,76 [0,621; 0,927] p = 0,0069	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.</p> <p>² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.</p> <p>³ Die Anzahl der Patienten mit Bewertung nimmt ab, aufgrund der worst-case-imputation kommt es zu einem Rückgang der Responder.</p> <p>⁴ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, NA = not available, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.3 CHERISH-Studie (Typ 2 SMA)

Es ergab sich bei der Behandlung von Typ 2-Patienten innerhalb der CHERISH-Studie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie.**

In die Analyse der Typ 2-Patienten aus der CHERISH-Studie konnten 32 versus 74 Patienten mit BSC- bzw. Nusinersen-Behandlung eingehen. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-13 bis dargestellt.

Tabelle 1-13: Ergebnisse der CHERISH (Typ 2) und Ausmaß des Zusatznutzens

CHERISH – Typ 2 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 25 vs. 53 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 2,12 [1,120; 4,021] p = 0,0210	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum HFMSE-Responder	53,1 [24,1; NA] vs. 24,3 [23,9; 38,9] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 2,22 [1,252; 3,949] p = 0,0064	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -0,42 (4,520) vs. 3,36 (4,616) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g ¹ : 0,82 [0,388; 1,247]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,16 (0,554) vs. 0,21 (0,491) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 0,72 [0,236; 1,203]	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 1,51 (3,342) vs. 3,70 (4,725) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 3,24 [1,76; 4,727] p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,078; 0,921]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH – Typ 2 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline PedsQL – Patienten ²	Zu Tag 274 Schule/Kindergarten (PedsQL 4.0) -13,50 (14,534) vs. 7,08 (14,149) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 16,4 [1,859; 30,948] p = 0,0395 Hedges' g: 1,39 [0,31; 2,48]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 92 Kommunikation (PedsQL 3.0) 6,11 (19,320) vs. -10,86 (27,309) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: -17,33 [-26,642; -8,024] p = 0,0004 Hedges' g: -0,67 [-1,104; -0,23]	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 456 Gesamtscore (PedsQL 4.0) -6,27 (11,274) vs. -1,26 (10,756) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 4,93 [0,751; 9,102] p = 0,0299 Hedges' g: 0,46 [0,032; 0,88]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline PedsQL – Eltern	Zu Tag 456 Neuromuskuläre Erkrankung (PedsQL 3.0) -9,24 (10,731) vs. -2,56 (13,680) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 6,24 [1,057; 11,421] p = 0,0266 Hedges' g: 0,51 [0,094; 0,936]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 2 – Sitzen/Spielen -7,69 (18,824) vs. -0,55 (12,791) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 7,49 [1,726; 13,258] p = 0,0222 Hedges' g: 0,48 [0,057; 0,897] Domäne 3 – Bewegung -5,55 (18,430) vs. 3,89 (17,017) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 11,72 [4,194; 19,239] p = 0,0055 Hedges' g: 0,54 [0,116; 0,958] Domäne 4 – Fortbewegung	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH – Typ 2 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	-5,33 (10,034) vs. 1,30 (13,079) [MW-Differenz (SD)] Nusinersen vs. BSC LS MD: 8,59 [3,375; 13,799] p = 0,0027 Hedges' g: 0,54 [0,116; 0,958]	
Sicherheit: Hospitalisierungen		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,33 [0,158; 0,708] vs. 0,11 [0,056; 0,226] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC Rate Ratio: 0,34 [0,121; 0,935] p = 0,0367	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zur Hospitalisierung	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,34 [0,129; 0,909] p = 0,0315	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,32 [0,113; 0,919] p = 0,0343	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Gelenkkontraktur	19 vs. 5 (% Patienten) Nusinersen vs. BSC RR: 0,29 [0,087; 0,953] p = 0,0414	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Pneumonie	22 vs. 5 (% Patienten) Nusinersen vs. BSC RR: 0,25 [0,078; 0,785] p = 0,0178	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,17 [0,045; 0,609] p = 0,0068	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Zeit bis moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) Nusinersen vs. BSC HR: 0,18 [0,047; 0,704] p = 0,0136	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH – Typ 2 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Therapieabbrüche		
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UEs ab.	
Sicherheit: SUEs nach SOC		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 vs. 12 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,39 [0,175; 0,866] p = 0,0207	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NA [53,9; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,31 [0,123; 0,787] 0,0137	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Pneumonie	19 vs. 3 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 0,14 [0,031; 0,676] p = 0,0140	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zeit bis SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten – Pneumonie	NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 0,09 [0,016; 0,495] p = 0,0056	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2-Patienten, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Typ 2-Patienten; NA = not available, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, SOC = System Organ Class, (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis WHO = World Health Organization</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.4 SHINE-CHERISH (Typ 2 SMA)-Studie

In die Analyse der Typ 2 Patienten aus der SHINE-CHERISH -Studie konnten 32 versus 73 Patienten mit früher Nusinersen- bzw. später Nusinersen-Behandlung eingehen.

Auch die langfristige Gabe von Nusinersen führte zu einem **Anhaltspunkt eines beträchtlichen Zusatznutzens** einer frühen Nusinersen-Gabe. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-14 bis dargestellt.

Tabelle 1-14: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (Typ 2) und Ausmaß des Zusatznutzens

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	Zwei Typ 2-Patienten verstarben während der SHINE-Studie (jeweils ein Patient aus früher Nusinersen-Gabe und später Nusinersen-Gabe).	
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ² 22 vs. 47 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 2,16 [1,076; 4,343] p = 0,0303 Zu Tag 1410 25 (78) vs. 54 (73) [n (%)] ² 31 vs. 39 ³ (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 1,25 [0,697; 2,256] p = 0,4498	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zum HFMSE-Responder	53,1 [24,1; 182,0] vs. 24,3 [23,9; 38,9] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,15 [1,041; 1,280] p = 0,0066	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ² -0,38 (4,754) vs. 3,34 (4,683) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 4,13 [2,190; 6,075] p = 0,0001 Hedges' g ³ : 0,79 [0,335; 1,235]	Zu Tag 450 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 1410 -0,24 (0,523) vs. 0,43 (0,910) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Hedges' g: 0,83 [0,332; 1,320]	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 450 29 (91) vs. 67 (91) [n (%)] ² 1,83 (3,048) vs. 3,99 (4,753) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 3,06 [1,533; 4,588] p = 0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,054; 0,937]	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 450 Domäne 3 – Bewegung 29 (91) vs. 65 (88) [n (%)] ² -4,14 (20,906) vs. 4,53 (18,769) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 10,66 [2,055; 19,272] p = 0,0158 Hedges' g: 0,44 [0,000; 0,884]	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 450 Domäne 4 – Fortbewegung 25 (78) vs. 61 (82) [n (%)] ² -3,14 (2,592) vs. 3,12 (1,648) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 6,27 [0,115; 12,422] p = 0,0460 Hedges' g: 0,37 [-0,097; 0,841]	Zu Tag 450: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: Hospitalisierungen		
Häufigkeit von Hospitalisierungen	0,43 [0,266; 0,705] vs. 0,17 [0,119; 0,252] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Rate Ratio = 0,40 [0,214; 0,747] p = 0,0041	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Sicherheit: Schwerwiegende respiratorische Ereignisse		
Häufigkeit von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	0,12 [0,066; 0,230] vs. 0,04 [0,025; 0,080] (adjustierte Jahresrate [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Rate Ratio = 0,36 [0,165; 0,806] p = 0,0126	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen	81,0 [75,6; NA] vs. 135,9 [86,7; 177,6] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,82 [0,684; 0,978] p = 0,0274	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs nach SOC		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	25 vs. 7 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,27 [0,096; 0,763] p = 0,0135	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Sicherheit: UEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	16 vs. 1 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,09 [0,011; 0,711] p = 0,0228	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	38 vs. 16 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,43 [0,218; 0,857] p = 0,0163	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	69 vs. 36 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,53 [0,363; 0,777] p = 0,0011	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Gewicht erhöht	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; 127,9] vs. 147,3 [123,9; 198,6] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,69 [0,567; 0,846] p = 0,0003	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach SOC		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Augenerkrankungen	25 vs. 7 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,27 [0,096; 0,763] p = 0,0135	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	16 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,04 [0,002; 0,703] p = 0,0277	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Untersuchungen	16 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,04 [0,002; 0,703] p = 0,0277	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems	28 vs. 9 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,34 [0,137; 0,824] p = 0,0172	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad nach PT		
Anzahl der Patienten mit milden UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Ekzem	16 vs. 1 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,09 [0,011; 0,711] p = 0,0228	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	16 vs. 3 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	28 vs. 9 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,34 [0,137; 0,824] p = 0,0172	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Schlafapnoe-Syndrom	16 vs. 3 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	34 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,24 [0,096; 0,583] p = 0,0017	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu moderaten UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; NA] vs. 148,6 [128,3; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,65 [0,502; 0,846] p = 0,0013	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Obstipation	12 vs. 0 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,05 [0,003; 0,882] p = 0,0409	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Nasopharyngitis	16 vs. 3 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	34 vs. 9 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,28 [0,117; 0,645] p = 0,0030	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Schlafapnoe-Syndrom	16 vs. 3 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,17 [0,035; 0,845] p = 0,0302	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Anzahl der Patienten mit moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Infektion der oberen Atemwege	34 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,24 [0,096; 0,583] p = 0,0017	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu moderaten oder schweren UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	75,6 [68,9; NA] vs. 148,6 [128,3; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,71 [0,567; 0,882] p = 0,0022	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Sicherheit: SUEs nach SOC		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 vs. 23 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,53 [0,296; 0,931] p = 0,0276	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	70,3 [53,9; NA] vs. 157,3 [95,1; 177,6] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,76 [0,644; 0,893] p = 0,0009	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 2) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 32) vs. Nusinersen (N = 74) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 32) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 73)¹ <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Sicherheit: SUEs nach PT		
Anzahl der Patienten mit SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	28 vs. 8 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 0,29 [0,112; 0,743] p = 0,0100	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Pneumonie	81,0 [75,6; NA] vs. 149,3 [135,9; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,61 [0,443; 0,827] p = 0,0016	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zu SUEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach PT – Rhinovirusinfektion	109,9 [86,1; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 0,57 [0,570; 0,570] p < 0,0001	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: erheblich
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Ein Patient hat die Studie CHERISH (CS4) abgeschlossen, sich jedoch dafür entschieden, nicht an der SHINE-Studie (CS11) teilzunehmen.</p> <p>² Es werden immer diejenigen Tage berichtet, an denen von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm Werte vorliegen. Angegeben sind die Anzahl der Patienten in der Analyse und der Prozentuale Anteil zur ITT, der prozentuale Anteil der Responder bezieht sich auf die Patienten innerhalb der Analyse zum dargestellten Zeitpunkt.</p> <p>³ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, KI = Konfidenzintervall, LS = least squares, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.6 CHERISH-Studie (Typ 3 SMA)

In die Analyse der Typ 3-Patienten aus der CHERISH-Studie konnten 10 versus 10 Patienten mit früher Nusinersen- bzw. später Nusinersen-Behandlung eingehen.

Es ergab sich bei der Behandlung von Typ 3-Patienten ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen einer Nusinersen-Therapie**. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-15 bis dargestellt.

Tabelle 1-15: Ergebnisse der CHERISH (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens

CHERISH Typ 3 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Es ist kein Patient innerhalb der Studie verstorben.		
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	Zu Tag 456 31 vs. 86 (% Patienten) <i>Nusinersen vs. BSC</i> RR: 2,80 [1,070; 7,321] p = 0,0359	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zum HFMSE-Responder	66,1 [13,0; NA] vs. 18,9 [12,9; 38,1] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 7,54 [1,536; 36,990] p = 0,0128	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Veränderung zu Baseline HFMSE	Zu Tag 456 -1,51 (5,509) vs. 6,96 (3,786) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g ¹ : 1,72 [0,658; 2,775]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO	Zu Tag 456 -0,25 (0,463) vs. 0,43 (0,535) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 0,67 [0,16; 1,186] p = 0,0259 Hedges' g: 1,28 [0,137; 2,431]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline RULM	Zu Tag 456 -0,51 (3,691) vs. 5,79 (3,887) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> Hedges' g: 1,59 [0,556; 2,626]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH Typ 3 SMA Dimension Endpunkt	BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) Nusinersen vs. BSC Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline PedsQL – Patienten ²	Zu Tag 274 Körperlicher Bereich (PedsQL 4.0) -12,50 (10,825) vs. 13,39 (1,263) [MW- Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 13,34 [12,647; 14,026] p = 0,0168 Hedges' g: 2,12 [-1,249; 5,495]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Veränderung zu Baseline ACEND	Zu Tag 456 Domäne 4: Fortbewegung (PedsQL 4.0) -10,19 (4,610) vs. 0,58 (20,447) [MW-Differenz (SD)] <i>Nusinersen vs. BSC</i> LS MD: 16,35 [1,925; 30,779] p = 0,0449 Hedges' g: 0,7 [-0,213; 1,605]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Sicherheit: UEs		
Zeit bis zum UE	14,1 [0,1; 31,9] vs. 0,4 [0,0; 4,1] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 2,85 [1,037; 7,822] p = 0,0423	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Sicherheit: UEs gemäß Schweregrad		
Zeit bis zum milden UE	14,2 [0,1; 38,3] vs. 0,4 [0,0; 4,1] (Median [95 %-KI]) <i>Nusinersen vs. BSC</i> HR: 2,87 [1,047; 7,860] p = 0,0405	Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
<p>¹ Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best Supportive Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, KI = Konfidenzintervall, (LS) MW = (least squares) Mittelwert, N = Anzahl der Typ 3-Patienten, NA = not available, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SMA = Spinale Muskelatrophie, WHO = World Health Organization</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.7 SHINE-CHERISH (Typ 3 SMA)-Studie

Auch die langfristige Gabe von Nusinersen führte zu einem **Anhaltspunkt eines beträchtlichen Zusatznutzens** einer frühen Nusinersen-Gabe.

In die Analyse der Typ 3-Patienten aus der SHINE-CHERISH-Studie konnten 10 versus 10 Patienten mit früher Nusinersen- bzw. später Nusinersen-Behandlung eingehen. Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-16 bis dargestellt.

Tabelle 1-16: Ergebnisse der SHINE-CHERISH (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens

SHINE-CHERISH (Typ 3) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 10) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 10) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik		
Anzahl der HFMSE-Responder	<p>Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 10 vs. 80 (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 8,00 [1,215; 52,693] p = 0,0306</p> <p>Zu Tag 930 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 30 vs. 70¹ (% Patienten) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> RR: 2,33 [0,833; 6,536] p = 0,1069</p>	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum HFMSE-Responder	<p>183,7 [13,0; NA] vs. 18,9 [12,9; 38,1] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,38 [1,066; 1,798] p = 0,0146</p>	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des HFMSE-Scores zu Baseline	<p>Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] -0,70 (4,322) vs. 5,40 (3,978) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 4,46 [0,773; 8,151] p = 0,0210 Hedges' g²: 1,41 [0,404; 2,409]</p>	Zu Tag 350 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-CHERISH (Typ 3) Dimension Endpunkt	Index: BSC (N = 10) vs. Nusinersen (N = 10) SHINE: Späte Nusinersen-Gabe (N = 10) vs. Frühe Nusinersen-Gabe (N = 10) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Zeit bis zum Erreichen eines neuen Meilensteins gemäß WHO	NA [13,1; NA] vs. 115,7 [24,1; NA] (Median [95 %-KI]) <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> HR: 1,53 [1,006; 2,340] p = 0,0468	Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Veränderung des RULM-Scores zu Baseline	Zu Tag 350 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] -0,40 (3,340) vs. 4,40 (3,134) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 4,46 [2,095; 6,827] p = 0,0011 Hedges' g: 1,42 [0,415; 2,424] Zu Tag 690 10 (100) vs. 10 (100) [n (%)] 1,40 (3,596) vs. 7,10 (4,909) [MW-Differenz (SD)] <i>Frühe Nusinersen-Gabe vs. späte Nusinersen-Gabe</i> LS MD: 5,05 [2,048; 8,059] p = 0,0027 Hedges' g: 1,27 [0,288; 2,249]	Zu Tag 350: Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: beträchtlich Zu Tag 1410 Zusatznutzen der frühen Behandlung, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung zu Baseline ACEND	Es waren zu keinen Zeitpunkt Daten von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm verfügbar. Die Ergebnisse werden als nicht aussagekräftig betrachtet.	
Sicherheit	Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse jeglicher Schwere auf.	
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, BSC = Best-Supportive-Care		

1.5.2.8 Meta-Analysen mit EMBRACE-Studie

Zur Unterstützung der Daten der Einzelstudien wurden drei Meta-Analysen vorgelegt.

(1) Die ITT-Population der CHERISH wurde meta-analytisch zusammengefasst mit den Patienten der EMBRACE-Studie mit einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3 *SMN2*-Kopien (7 Patienten) bzw. 2 *SMN2*-Kopien (1 Patient) Dieses Kriterium ermöglichte eine höchstmögliche Homogenität der Patientenpopulationen.

(2) In einer 2. meta-analytischen Betrachtung wurden nur diejenigen Patienten der CHERISH-Studie mit Typ 2 SMA herangezogen.

(3) Eine 3. meta-analytische Betrachtung bezog jeweils nur diejenigen Patienten der CHERISH- und EMBRACE-Studie mit ein, die ≥ 3 *SMN2*-Kopien besaßen.

Zusätzlich zu den beschriebenen lebensverlängernden Effekten und der klinisch relevanten Verbesserung der Motorik einhergehend mit einem guten Sicherheitsprofil konnten die Daten aus den Einzelstudien auch meta-analytisch bestätigt werden. Meta-Analysen wurden sowohl hinsichtlich der phänotypischen Klassifikation nach SMA-Typen als auch auf Genotypen-Ebene basierend auf den *SMN2*-Kopien unterstützend vorgelegt. **Sie alle weisen in die gleiche Richtung und untermauern den beträchtlichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC bei infantiler bzw. später einsetzender SMA.**

1.5.2.9 Indikationsregister Typ 3 SMA und adulte Patienten

Ausgehend von TREAT-NMD als führende Organisation im Bereich der Sammlung und Konsolidierung von Informationen über das Fortschreiten neuromuskulärer Erkrankungen wurden drei europäische Register zur SMA identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Final konnten neben dem deutschen Register SMARtCARE zwei weitere Register eingeschlossen werden: das italienische Register International SMA Consortium Registry (ISMAR) und das spanische Register CuidAME.

Für eine einheitliche und standardisierte Erfassung der motorischen Funktion wurde die Beurteilung des Funktionsstatus in den vorgelegten drei Registern durch eine Standardisierung mittels validierter motorischer Funktionsdiagnostik (wie z.B. HFMSE) einrichtungs- und patientenübergreifend gewährleistet. Dies gewährleistet eine Vergleichbarkeit der Daten der drei Register.

Anhand eines präspezifizierten statistischen Analyseplans wurde aus den drei europäischen Registern der Unterschied zwischen 375 Typ 3 SMA-Patienten mit einer Nusinersen-Behandlung gegenüber 34 *disease modifying treatment* (DMT)-unbehandelten Patienten (BSC) sowie 235 adulte Patienten mit Nusinersen-Therapie und 17 BSC-behandelte Patienten anhand eines *standard mixed effects models* untersucht. Als Sensitivitätsanalyse wird anhand des *piecewise linear mixed effects models* mit 123 Typ 3 SMA-Patienten bzw. 75 adulten Patienten vorgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Ergebnisse der Registerdaten (Typ 3) und Ausmaß des Zusatznutzens

Registerdaten (Typ 3) Dimension Endpunkt	<i>Standard mixed-effects models</i> BSC (N = 34) vs. Nusinersen (N = 375) <i>Sensitivitätsanalyse: piecewise linear mixed effects models (N = 123)</i> <i>Nusinersen vs. BSC</i> Beta-Schätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik		
HFMSE (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,01776 [-0,03120; -0,00433] p = 0,0096 Slope nach Behandlung: 0,03099 [0,02322; 0,03877] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,04876 [0,03323; 0,06428] p < 0,0001 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,02267 [-0,02775; -0,0176] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,02787 [0,01233; 0,04341] p = 0,0005	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
RULM ¹ (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: 0,0154 [-0,00246; 0,03326] p = 0,0909 Slope nach Behandlung: 0,02062 [0,01373; 0,02752] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,005228 [-0,01391; 0,02437] p = 0,5919 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,017 [-0,02487; -0,00913] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,009964 [0,000261; 0,01967] p = 0,0442	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
6MWT (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,1943 [-0,6554; 0,2669] p = 0,4079 Slope nach Behandlung: 0,3871 [0,2520; 0,5221] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,5813 [0,1008; 1,0619] p = 0,0179 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,1319 [-0,2028; -0,0609] p = 0,0003 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,05383 [-0,2707; 0,3784] p = 0,7442	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit	Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse auf.	
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
¹ Patienten, die zu Baseline bereits das Maximum des Scores erreicht hatten (37 Punkte) wurden von der Analyse ausgeschlossen BSC = Best-Supportive-Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Ergebnisse der Registerdaten (Erwachsene) und Ausmaß des Zusatznutzens

Registerdaten (Erwachsene) Dimension Endpunkt	<i>Standard mixed-effects models</i> BSC (N = 17) vs. Nusinersen (N = 235) <i>Sensitivitätsanalyse: piecewise linear mixed effects models</i> (N = 75) <i>Nusinersen vs. BSC</i> Beta-Schätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Morbidität: Motorik		
HFMSE (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,01129 [-0,03289; 0,01031] p = 0,3050 Slope nach Behandlung: 0,02907 [0,01930; 0,03884] p < 0,0001 Unterschied in Slopes: 0,04037 [0,01666; 0,06407] p = 0,0009 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,00006 [-0,00955; 0,009428] p = 0,9903 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,02575 [0,01038; 0,04112] p = 0,0011	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
RULM ¹ (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: 0,0261 [-0,0339; 0,08611] p = 0,3929 Slope nach Behandlung: 0,01608 [0,006778; 0,02539] p = 0,0007 Unterschied in Slopes: -0,01002 [-0,07074; 0,0507] p = 0,7457 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,01442 [-0,02557; -0,00328] p = 0,0115 Sensitivität (slope nach Behandlung): 0,004552 [-0,00674; 0,01584] p = 0,4275	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
6MWT (Zeit in Wochen)	Slope vor Behandlung: -0,7148 [-1,2789; -0,1506] p = 0,0133 Slope nach Behandlung: 0,2633 [0,09922; 0,4274] p = 0,0018 Unterschied in Slopes: 0,978 [0,3906; 1,5655] p = 0,0012 Sensitivität (slope vor Behandlung): -0,2393 [-0,349; -0,1297] p < 0,0001 Sensitivität (slope nach Behandlung): -0,03399 [-0,4373; 0,3694] p = 0,8675	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Sicherheit	Es traten keine signifikanten unerwünschten Ereignisse auf.	
Zusatznutzen gesamt		beträchtlich
¹ Patienten, die zu Baseline bereits das Maximum des Scores erreicht hatten (37 Punkte) wurden von der Analyse ausgeschlossen BSC = Best-Supportive-Care, HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test		

Es zeigten sich in den patientenrelevanten Endpunkten HFMSE, RULM und 6MWT signifikante Vorteile einer Nusinersen-Therapie gegenüber BSC bei Patienten mit Typ 3, Typ 4 SMA und Erwachsenen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sensitivitätsanalysen anhand *piecewise mixed effect models* zu den Instrumenten HFMSE bestätigen die Ergebnisse der Primäranalysen anhand des *standard mixed-effects models*. In Bezug auf RULM und 6MWT zeigte sich in der Sensitivitätsanalysen eine Stabilisierung – ein Stopp in der signifikanten Abnahme vor Beginn der Nusinersen-Therapie. Die Verhinderung einer stetigen Abnahme an motorischer Funktion stellt einen wichtigen, patientenrelevanten Effekt dar.

Hinsichtlich der Sicherheit liegen limitiert Daten vor. Die Daten werden nicht anhand der MedDRA-Klassifikation erhoben und nur innerhalb zweier Register gesammelt. Sie stellen demnach keine repräsentative Erhebung dar und werden nur aus Transparenzgründen berichtet. Es zeigten sich unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion. Diese sind gut behandelbar und treten nur vorübergehend kurz nach der Behandlung auf.

1.5.2.10 Indirekter Vergleich von Typ 3 SMA zu natürlicher Verlaufskohorte

Die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten, CS12 Nusinersen-therapierte Patienten und Patienten unter BSC-Therapie aus der Publikation von Montes et al. (2018) wurde mittels Propensity Score Matching (PSM)-Modell sichergestellt. Die Faktoren Geschlecht, Alter zu Baseline und der Baselinewert im 6MWT flossen als demographische Charakteristika in das Modell mit ein. Letztlich wurden 13 Paare gematcht.

In der BSC-Kohorte ist eine Abnahme der Gehstrecke von 0,17 Metern zu beobachten. In der CS12 Nusinersen-Kohorte hingegen ist eine signifikante Steigerung der Gehstrecke um 0,85 Meter zu beobachten (Abbildung 1-1). Der Krankheitsverlauf in den beiden Kohorten ist signifikant unterschiedlich.

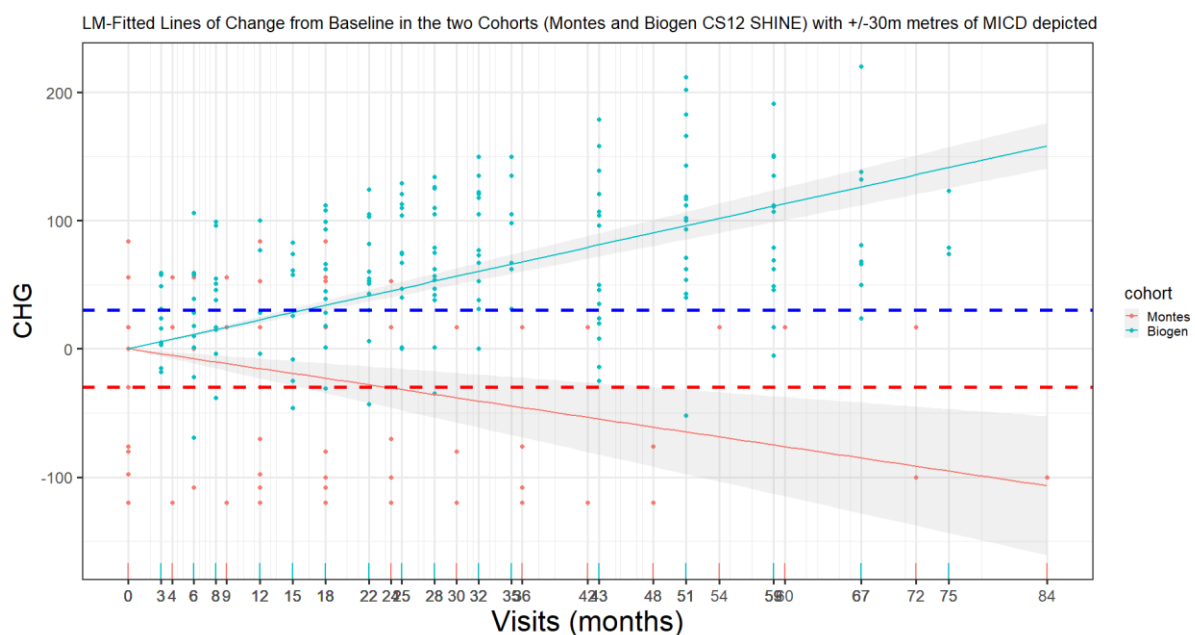


Abbildung 1-1: „Veränderung zu Baseline im 6MWT“ aus indirektem Vergleich, Nusinersen CS12 versus BSC

Die auf- und absteigenden Linien stammen aus dem angepassten linearen gemischten Modell.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.3 Präsymptomatisch behandelte SMA

Zusätzlich zu den Studien ENDEAR, CHERISH, EMBRACE und SHINE wird die seit 5 Jahren laufende NURTURE-Studie (CS5) vorgelegt. Hier handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, einarmige offene Studie mit 25 präsymptomatischen SMA-Patienten. Die SMA-Erkrankung wurde anhand eines genetischen Tests bereits vor Symptombeginn festgestellt und die Wirksamkeit von Nusinersen hinsichtlich des Erreichens von Motormeilensteinen (HINE-2), der Verhinderung oder Verzögerung von respiratorischen Eingriffen oder des Todes bei Säuglingen untersucht. Es wird ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Nusinersen gegenüber BSC bei präsymptomatisch behandelten Patienten erzielt.

Tabelle 1-19: Ergebnisse der NURTURE und Ausmaß des Zusatznutzens

NURTURE vs. ENDEAR-BSC Dimension Endpunkt	NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) NURTURE vs. ENDEAR Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod	Kein Patient der NURTURE-Studie verstarb.	
Beatmung		
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	Kein Patient der NURTURE-Studie wurde dauerhaft beatmet.	
Motorik		
Veränderung des HINE (Subskala 2) zu Baseline	Im Lebensalter von 1 Jahr ¹ : 17,00 (3,91) vs. -0,13 (1,46) [MW (SD)] Hedges'g: 5,00 [3,196; 6,804] Spätestes gemeinsames Alter ² : 12,00 (2,83) vs. 1,00 (1,00) Hedges'g: 4,38 [-1,782; 10,546]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Sicherheit		
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 schweren UE	Im Lebensalter von 1 Jahr ¹ : 7 vs. 83 (% Patienten) OR: 0,01 [0,001; 0,154] p = 0,0005 RR: 0,08 [0,012; 0,537] p = 0,0094 Spätestes gemeinsames Alter ² : 0 vs. 39 (% Patienten) OR: 0,05 [0,003; 0,957] p = 0,0467 RR: 0,08 [0,005; 1,282] p = 0,0742	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 SUE	Im Lebensalter von 1 Jahr ¹ : 40 vs. 89 (% Patienten) OR: 0,08 [0,014; 0,502] p = 0,0067 RR: 0,45 [0,237; 0,854] p = 0,0146	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NURTURE vs. ENDEAR-BSC Dimension Endpunkt	NURTURE-Nusinersen (N = 15) vs. ENDEAR-BSC (N = 18) NURTURE vs. ENDEAR Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Spätestes gemeinsames Alter ² : 40 vs. 39 (% Patienten) OR: 1,05 [0,258; 4,256] p = 0,9481 RR: 1,03 [0,440; 2,402] p = 0,9481	
Zusatznutzen gesamt		erheblich
¹ Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen den Kohorten maximal 10 % ² Spätestes gemeinsames Alter aller überlebender Patienten: 174 Tage HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MD = Mittelwertdifferenz, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NA = not available, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis		

Des Weiteren wird eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt. Sie beinhaltet den Vergleich aller NURTURE-Patienten gegen alle ENDEAR-BSC-Patienten. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt den erheblichen Zusatznutzen des adjustierten Vergleichs von Kindern im 1. Lebensjahr und zeigt darüber hinaus dramatische Effekte.

Geben Sie in Tabelle 1-20 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 1-20: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.4 Fazit

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. Zudem liegt weitere Evidenz aus der multinationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie EMBRACE vor. Patienten, die nicht an der Studie ENDEAR bzw. CHERISH teilnehmen konnten, wurden in diese Auffangstudie EMBRACE randomisiert und in den Meta-Analysen erfasst.

Des Weiteren sind die Studien SHINE und NURTURE relevant. Sie belegen den Zusatznutzen von Nusinersen bei der langfristigen Anwendung und bei präsymptomatischer Anwendung. Es handelt sich um multinationale, multizentrische, offene Studien mit einer Studiendauer von bis zu fünf Jahren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial zwar durch das offene Design für beide Studien als „hoch“ eingestuft. Sie sind aber dennoch für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet, da die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte keine relevante Verzerrung aufzeigen.

Es zeigten sich folgende signifikante Ergebnisse für die Studien:

Tabelle 1-21: ENDEAR – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (ITT)

ENDEAR (ITT in RCT-Phase)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Tod, • Höhere Überlebensrate,
Morbidität: Beatmung <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, • Erhöhte Anzahl der Patienten ohne Beatmung (unabhängig von der Beatmungsdauer) (Wochen)
Morbidität: Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HINE-Responder (Subskala 2), • Verkürzte Zeit bis zu HINE-Response (Subskala 2), • Größere Verbesserung des HINE-Scores (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline, • Erhöhte Anzahl an CHOP INTEND-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu CHOP INTEND-Response, • Größere Verbesserung des CHOP INTEND-Scores im Vergleich zu Baseline,
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer Retention von Bronchialsekret,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ENDEAR (ITT in RCT-Phase)
<ul style="list-style-type: none"> • Geringere Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE und verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs, • Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schweren UEs in Verbindung mit der Untersuchung • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater oder schwerer Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Retention von Bronchialsekret, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Dysphagie • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer respiratorischer Insuffizienz, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer Retention von Bronchialsekret • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer respiratorischer Insuffizienz • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege • Geringere Rate an Therapieabbrüchen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Therapieabbrüchen • Geringere Anzahl an Patienten mit mindestens einem SUE • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Retention von Bronchialsekret, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender viraler Infektion der oberen Atemwege.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Höhere Rate und verkürzte Zeit bis zum Auftreten moderater Infektionen und parasitären Erkrankungen
<p>CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, ITT = Intention-to-treat, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>

Langfristige Nusinersen-Anwendung in der SHINE-Studie

Tabelle 1-22: SHINE-ENDEAR (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe

SHINE-ENDEAR
Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Tod, • Höhere Überlebensrate,
<p>Morbidität: Beatmung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHINE-ENDEAR
<p>Morbidität: Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HINE-Responder (Subskala 2), • Verkürzte Zeit bis zu HINE-Responder (Subskala 2), • Größere Verbesserung des HINE-Scores (Subskala 2) im Vergleich zu Baseline, • Erhöhte Anzahl an CHOP INTEND-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu CHOP INTEND-Responder, • Größere Verbesserung des CHOP INTEND-Scores im Vergleich zu Baseline,
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs, • Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, • Geringere Anzahl an Patienten mit milder Rhinitis und verlängerte Zeit bis zur milden Rhinitis, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater Dyspnoe und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater Dyspnoe, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer respiratorischer Insuffizienz, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer viraler Infektion der oberen Atemwege, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerer Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer Retention von Bronchialsekret, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz, • Geringere Anzahl an Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Retention von Bronchialsekret und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Retention von Bronchialsekret, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender akuter respiratorischer Insuffizienz, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender erniedrigter Sauerstoffsättigung, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender viraler Infektion der oberen Atemwege.
Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Höhere Rate an schwerwiegenden Pneumonien
<p>CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, HINE = Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded, SOC = System Organ Class, (S)UE = (schwerwiegendes unerwünschtes) Ereignis</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH

Tabelle 1-23: CHERISH (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC

CHERISH (ITT in RCT-Phase)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
<p>Morbidität: Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Gesamtscore [PedsQL 4.0], Neuromuskuläre Erkrankung [PedsQL 3.0]), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung),
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Geringere Anzahl an Patienten mit Pneumonie, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Gelenkkontraktur, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von Pneumonie, • Verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater Pneumonie • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater oder schwerer Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von moderater oder schwerer Pneumonie • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen • Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen • Größere Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen und verkürzte Zeit bis zum Auftreten von Rückenschmerzen • Verkürzte Zeit bis zum Auftreten von milden Kopfschmerzen
<p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = Unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Langfristige Nusinersen-Anwendung in der SHINE-Studie

Tabelle 1-24: SHINE-CHERISH (ITT) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe

SHINE-CHERISH (ITT)
Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe
<p>Morbidität: Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Erhöhte Anzahl an Motorischer Meilenstein-Responder gemäß WHO, • Verkürzte Zeit bis zu motorischen Meilenstein-Responder gemäß WHO, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 1: Sitzen/Spielen, Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung)
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Rate an Hospitalisierungen, • Geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, • Geringere Anzahl an Patienten mit Infektion der oberen Atemwege, • Geringere Anzahl an Patienten mit milden Augenerkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderaten bzw. moderaten oder schweren UEs bei der Untersuchung, • Geringere Anzahl an Patienten moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems, • Geringere Anzahl an Patienten mit schweren Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schweren Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit mildem Ekzem, • Geringere Anzahl an Patienten mit milder bzw. moderater bzw. moderater oder schwerer Infektion der oberen Atemwege, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Obstipation, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten moderater oder schwerer Pneumonie, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.
Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe
Keine signifikanten Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH Typ 2 SMA

Tabelle 1-25: CHERISH Typ 2 SMA – Zusammenfassung und des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC

CHERISH (Typ 2 SMA in RCT-Phase)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
<p>Morbidität: Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Schule/Kindergarten, PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Gesamtscore PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Neuromuskuläre Erkrankung, PedsQL 3.0), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 2, 3 und 4: Sitzen/Spielen, Bewegung und Fortbewegung),
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Rate an Hospitalisierungen und eine verlängerte Zeit bis zur Hospitalisierung, • Verlängerte Zeit bis zum Eintreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, • Verringerte Anzahl an Gelenkkontrakturen, • Verringerte Anzahl an (schwerwiegenden) Pneumonien, • Verlängerte Zeit bis (schwerwiegende) Pneumonien, • Verringerte Anzahl an schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Verlängerte Zeit bis zu schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen.
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
<ul style="list-style-type: none"> • Geringere Verbesserung des PedsQL – Eltern im Vergleich zu Baseline (Domäne Kommunikation, PedsQL 3.0)
<p>ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-26: SHINE-CHERISH (Typ 2) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe

SHINE-CHERISH Typ 2
Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe
<p>Morbidität: Motorik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 1: Sitzen/Spielen, Domäne 3: Bewegung und Domäne 4: Fortbewegung)
<p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Rate an Hospitalisierungen, • Geringere Rate an schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen, • Geringere Anzahl an Patienten mit (milden) Augenerkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderaten bzw. moderaten oder schweren UEs bei der Untersuchung, • Geringere Anzahl an Patienten moderaten oder schweren Erkrankungen des Nervensystems, • Geringere Anzahl an Patienten mit mildem Ekzem, • Geringere Anzahl an Patienten mit milder bzw. moderater bzw. moderater oder schwerer Infektion der oberen Atemwege, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Obstipation, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten moderater bzw. moderater oder schwerer Pneumonie, • Geringere Anzahl an Patienten mit moderatem bzw. moderatem oder schwerem Schlafapnoe-Syndrom • Geringere Anzahl an Patienten mit moderater bzw. moderater oder schwerer Nasopharyngitis • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen, • Geringere Anzahl an Patienten mit schwerwiegender Pneumonie und verlängerte Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegender Pneumonie.
Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe
Kein Schaden
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CHERISH Typ 3 SMA

Tabelle 1-27: CHERISH Typ 3 SMA – Zusammenfassung und des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC

CHERISH (Typ 3 SMA in RCT-Phase)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Größere Häufigkeit neuer motorischer Meilensteine pro Patient gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • Größere Verbesserung des PedsQL – Patienten im Vergleich zu Baseline (Domäne Körperlicher Bereich, PedsQL 4.0), • Größere Verbesserung des ACEND-Scores im Vergleich zu Baseline (Domäne 4: Fortbewegung),
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Effekte
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzte Zeit bis zum Eintreten eines (milden) UEs
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE = unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-28: SHINE-CHERISH (Typ 3) – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von früher Nusinersen-Gabe gegenüber später Nusinersen-Gabe

SHINE-CHERISH Typ 3
Vorteile einer frühen Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anzahl an HFMSE-Responder, • Verkürzte Zeit bis zu HFMSE-Responder, • Größere Verbesserung des HFMSE-Scores im Vergleich zu Baseline, • Erhöhte Anzahl an Motorischer Meilenstein-Responder gemäß WHO, • Verkürzte Zeit bis zu motorischen Meilenstein-Responder gemäß WHO, • Größere Verbesserung des RULM-Scores im Vergleich zu Baseline,
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Effekte
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Effekte
Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe
Keine signifikanten Nachteile einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe
ACEND = Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease, HFMSE = Hammersmith Infant Neurological Examination, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, RULM = Revised Upper Limb Module, UE =unerwünschtes Ereignis, WHO = World Health Organization

Indikationsregister Typ 3 SMA und Adulte

Tabelle 1-29: Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC (SMA-Indikationsregister)

SMA-Indikationsregister (präspezifizierte Analysen)
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung im HFMSE bei Typ 3 SMA und Erwachsenen, • Stabilisierung im RULM bei Typ 3 SMA und Erwachsenen, • Verlängerung der Gehstrecke im 6MWT bei Typ 3 SMA und Erwachsenen,
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
<ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Effekte
HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded, RULM = Revised Upper Limb Module, 6MWT = Six Minute Walk Test

Indirekter Vergleich Typ 3 SMA

In der BSC-Kohorte ist eine Abnahme der Gehstrecke zu beobachten. In der CS12 Nusinersen-Kohorte hingegen ist eine signifikante Steigerung der Gehstrecke. Der Krankheitsverlauf in den beiden Kohorten ist signifikant unterschiedlich.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen anhand des patientenrelevanten 6MWT sind zwei Vergleiche aus zwei verschiedenen Quellen vorgelegt worden (einmal aus den Registerdaten, und einmal aus einem indirekten Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte gegen die Studie CS12). Beide Analysen liefern vergleichbare Ergebnisse im 6MWT. Bei beiden Analysen ist die Interaktion von Behandlung und Zeit signifikant mit einem positiven Beta-Koeffizienten. In Anbetracht der Tatsache, dass beide Analysen in die gleiche Richtung zeigen, wird der Zusatznutzen von Nusinersen am 6MWT durch diese zwei kongruenten Ergebnisse weiter verstärkt.

Präsymptomatisch behandelte SMA

Tabelle 1-30: Indirekter Vergleich NURTURE versus ENDEAR-BSC – Zusammenfassung und Gegenüberstellung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC

NURTURE
Vorteile einer Nusinersen-Gabe
Morbidität: Motorik <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Verbesserung der motorischen Funktionsfähigkeit gemessen anhand des HINE (Subskala 2)
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 schweren UE • Signifikant geringere Anzahl an Kindern mit mindestens 1 SUE
Nachteile einer Nusinersen-Gabe
Keine signifikanten Nachteile einer Nusinersen-Gabe im Vergleich zu BSC
HINE = Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2, (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Fazit

Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit 5q-assoziiertes SMA basiert auf signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Es zeigt sich sowohl in klinisch randomisierten Studien sowie im Vergleich zum natürlichen Verlauf und Daten aus drei europäischen Indikationsregistern ein Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC.

Nusinersen hat einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** bei Patienten mit **infantiler SMA** (ENDEAR). Dies wird auch langfristig bestätigt (SHINE-ENDEAR).

Nusinersen hat zudem einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten mit **späterem SMA-Krankheitsbeginn** (CHERISH ITT, Typ 2 und Typ 3), der ebenfalls langfristig bestätigt wird (SHINE).

Nusinersen hat einen **Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen** bei Patienten mit **präsymptomatisch behandelte SMA** (NURTURE).

Die SMA-Indikationsregister SMARtCARE, ISMAR und CuidAME sind als qualitativ hochwertige Register anzusehen und lassen eine valide Ableitung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Typ 3, Typ 4 SMA-Patienten und Erwachsenen zu. Es zeigten sich in den patientenrelevanten Endpunkten HFMSE und 6MWT signifikante Vorteile einer Nusinersen-Therapie gegenüber BSC. Auch die bei diesen Patienten wichtige Stabilisierung und Verhinderung des Verlustes motorischer Funktion gemessen anhand des RULM wird durch Nusinersen erzielt. Es ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Krankheitsverlauf in der Typ 3 SMA-Kohorte im Vergleich zur natürlichen Verlaufskohorte (BSC) ist signifikant unterschiedlich. In der BSC-Kohorte ist eine Abnahme, wohingegen in der CS12 Nusinersen-Kohorte eine signifikante Steigerung der Gehstrecke zu beobachten war. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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)

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 und auch der Krankheitsbeginn ist äußerst variabel. Anhand des Erkrankungsalters und des Grads der motorischen Fähigkeiten, welche die Patienten erreichen, wurde die SMA in der Vergangenheit in die Typen 0, 1, 2, 3 und 4 unterteilt. Bei der SMA handelt es sich jedoch um eine genetische Erkrankung, die auf einer Mutation oder homozygoten Deletion im *SMN* (*Survival of Motor Neuron*) 1-Gen auf Chromosom 5, Genlokus 5q13 beruht. Die SMA entwickelt sich kontinuierlich progredient. Nach neuesten Erkenntnissen ist die phänotypische Einteilung nach SMA-Typen nicht mehr zeitgemäß und wird in der Wissenschaft diskutiert. Die Krankheitsverläufe der SMA zeigen, dass diese insgesamt eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen. Daher wird heutzutage vielmehr zwischen einer infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter (≤ 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.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Limitationen der Versorgung der SMA-Patienten

Der Fokus der verfügbarer Versorgungsmöglichkeiten lag bis zur Zulassung von Nusinersen auf der Behandlung und Linderung der Symptome (BSC). Trotz bestmöglicher Unterstützung der Patienten führt die Erkrankung bei schweren Formen aufgrund zunehmenden respiratorischen Versagens sowie kontinuierlichen Fortschreitens der allgemeinen Schwäche in der Regel zum frühzeitigen Tod von Säuglingen und Kindern. Zum Wirkstoff Onasemnogene abeparvovec liegt derzeit keine belastbare Evidenz vor. Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn ist die Krankheitsprogression häufig mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens, z. B. durch das Angewiesen Sein auf einen Rollstuhl, verbunden. Bei präsymptomatischen Patienten ohne klinische Symptome sind die Diagnosestellung und damit der Start einer Therapie oftmals sehr verzögert, was zu einer schlechteren Prognose führen kann.

Bedarfsdeckung durch Nusinersen

Zusammengefasst ergibt sich ein klarer Therapiebedarf für SMA-Patienten mit Nusinersen, da die Erkrankung mit fatalem Verlauf einhergeht und mit dem Verlust der motorischen Funktionen einen hohen Leidensdruck erzeugt. Patientenbefragungen ergänzen den hohen Bedarf durch die Forderung nach einer Therapie zur Krankheitseindämmung und zum Erhalt der vorhandenen Funktionen. Nusinersen ist in der Lage, den therapeutischen Bedarf durch seine krankheitsmodifizierende und -stabilisierende Wirkung zu decken und zu verbessern. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Der therapierelevante Nutzen zeigt sich insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-31 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 1-31: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infantile SMA	135 – 292
A	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	887 – 894

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-32 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 1-32: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Infantile SMA, Typ 1 SMA, ≤ 2 SMN2-Kopien	Erheblich	135 – 292
		Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn, Typ 2 SMA, Typ 3 SMA, Adulte, ≥ 3 SMN2-Kopien	Beträchtlich	887 – 894

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
SMN2 = Survival of Motor Neuron

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 1-33 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-33: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infantile SMA	Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*
A	Patienten mit späterem SMA Krankheitsbeginn	Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
* Nusinersen wird nur stationär verabreicht. Die ambulanten Kosten fallen in dieser Form nicht an.		

Geben Sie in Tabelle 1-34 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-34: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infantile SMA	Best Supportive Care	Infantile SMA	Patientenindividuell
A	Patienten mit späterem SMA Krankheitsbeginn	Best Supportive Care	Patienten mit späterem SMA Krankheitsbeginn	Patientenindividuell
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®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) .

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer:

„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. Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt, bei denen Spinraza nicht untersucht wurde, werden wahrscheinlich aufgrund des schweren SMN-Protein-Mangels keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von der Behandlung haben.“

„Bei der Vorbereitung und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.“

„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.“

„Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.“

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Nusinersen ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die Diagnostik.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„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.“

„Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.“

„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 wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spinraza bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen und diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.“

„Spinraza wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Spinraza wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert und es ist daher unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).“

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

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

„Lumbalpunktions-Verfahren

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.“

„Nach Markteinführung wurde über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Patienten unter Behandlung mit Nusinersen berichtet, der nicht mit einer Meningitis oder einer Blutung assoziiert war. Einigen Patienten wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt implantiert. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen ist eine Untersuchung auf einen Hydrozephalus in Betracht zu ziehen. Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Nusinersen bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind derzeit nicht bekannt und die Beibehaltung der Therapie ist sorgfältig abzuwägen.“

„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.“

„Die Sicherheitsbeurteilung von Spinraza basierte auf zwei klinischen Phase 3-Studien an Säuglingen (CS3B) und Kindern (CS4) mit SMA sowie auf einer Phase-2-Studie an Säuglingen und Kindern mit SMA (CS7) und auf unverblindeten Studien an präsymptomatischen Säuglingen (CS5) mit genetisch diagnostizierter SMA und Säuglingen und Kindern mit SMA. In Studie CS11 wurden Patienten im Säuglingsalter und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn eingeschlossen, darunter Patienten, die die Studien CS3B, CS4 und CS12 abgeschlossen hatten. Von den 346 Patienten, die Spinraza maximal bis zu 5 Jahre lang erhielten, wurden 258 Patienten mindestens 1 Jahr lang behandelt.

„Es wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spinraza mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die meisten davon wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff gemeldet. Die Inzidenz und der Schweregrad dieser Ereignisse entsprachen den Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion zu erwarten sind. In den klinischen Studien mit Spinraza wurden keine schwerwiegenden Komplikationen, wie schwerwiegende Infektionen, bei der Lumbalpunktion beobachtet.

Einige Nebenwirkungen, die häufig in Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion auftreten (z. B. Kopfschmerz und Rückenschmerzen), konnten bei dem mit Spinraza behandelten Säuglings-Kollektiv aufgrund der in dieser Altersgruppe begrenzten Möglichkeiten der Kommunikation nicht bewertet werden.“

„Die immunogene Reaktion auf Nusinersen wurde bei 346 Patienten ermittelt, von denen zu Studienbeginn (Baseline) und zu späteren Zeitpunkten Plasmaproben auf Antikörper gegen das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel (ADA) untersucht wurden. Die Inzidenz von ADA war insgesamt niedrig, wobei insgesamt 15 Patienten (4 %) als ADA-positiv eingestuft wurden, von denen 4 Patienten eine vorübergehende Reaktion, 5 Patienten eine persistierende Reaktion und 6 Patienten eine Reaktion, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung weder als vorübergehend noch als persistierend eingestuft werden konnte, zeigten. Die Auswirkung der Immunogenität auf die Sicherheit wurde formal nicht analysiert, da die Anzahl der Patienten mit ADA gering war. Die individuellen Sicherheitsdaten für die therapiebedingten, ADA-positiven Fälle wurden jedoch überprüft und es wurden keine Nebenwirkungen von besonderem Interesse identifiziert.“

„Fälle von Überdosierung, die mit Nebenwirkungen verbunden waren, wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.“

„Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn keine Kühlung verfügbar ist, kann Spinraza in der Originalverpackung lichtgeschützt und bei bis zu 30°C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden.

Vor der Anwendung können ungeöffnete Spinraza-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank entnommen und, falls nötig, wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel aus der Originalverpackung herausgenommen wurde, darf die Gesamtdauer, die das Arzneimittel ungekühlt gelagert wurde, maximal 30 Stunden bei einer Temperatur von höchstens 25°C betragen.“

„Nur zur einmaligen Anwendung.“

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

„Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nusinersen zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Mit Stand vom 19. Oktober 2018 wurden in der Datenbank der klinischen Studien 100 unerwünschte Ereignisse hinsichtlich Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen identifiziert. Davon wurden 98 unerwünschte Ereignisse als nicht im Zusammenhang mit Nusinersen stehend bewertet bzw. ein Zusammenhang mit Nusinersen wurde als unwahrscheinlich erachtet. Die zwei verbleibenden Ereignisse (Ausschlag und erhöhte Anzahl eosinophiler Blutzellen, beide nicht- schwerwiegend) wurden als möglicherweise im Zusammenhang mit Nusinersen stehend bewertet. Bei einer Überprüfung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der kumulativen Daten nach Markteinführung wurden 37 Ereignisse mit möglicher Überempfindlichkeit identifiziert, 20 der Ereignisse waren medizinisch bestätigt. Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse wurde für 11 dieser 20 Fälle berichtet und reichte von unmittelbar nach der Injektion bis zu 1 Woche nach der Injektion. Zwei Ereignisse – Angioödem und Serumkrankheit – wurden als schwerwiegend und mit der Anwendung von Nusinersen zusammenhängend eingestuft. Es gab keine Berichte darüber ob ein Patient aufgrund dieser Ereignisse die Behandlung abgebrochen hat. Insgesamt gibt es ausreichend Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Nusinersen und dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Produktinformation sollte entsprechend aktualisiert werden. Prävention und Behandlung werden durch routinemäßige klinische Praxis gewährleistet und zusätzlichen Maßnahme zur Risikominimierung oder Auswertungen im Rahmen des Pharmakovigilanzplans sind nicht erforderlich.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.“