



IQWiG-Berichte – Nr. 1062

**Nusinersen
(spinale Muskelatrophie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-114
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-114

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Virginia Seiffart
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Sibylle Sturtz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Nusinersen, Muskelatrophie – spinale, Nutzenbewertung, NCT02193074, NCT02292537, NCT02386553, NCT02462759, NCT02594124

Keywords: Nusinersen, Muscular Atrophy – Spinal, Benefit Assessment, NCT02193074, NCT02292537, NCT02386553, NCT02462759, NCT02594124

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	17
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	20
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien	20
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	24
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	37
2.3.2.3 Ergebnisse	38
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	43
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	51
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4)	54
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	54
2.4.1.1 Direkter Vergleich auf Basis von RCTs	54
2.4.1.1.1 Studie CHERISH	55
2.4.1.1.2 Metaanalysen der Studien CHERISH und EMBRACE.....	57
2.4.1.1.3 Studie EMBRACE	58
2.4.1.2 Weitere Untersuchungen.....	59
2.4.1.2.1 Registerauswertung (SMA Typ 3 und Typ 4).....	59
2.4.1.2.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien.....	65
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	66

2.4.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	66
2.5	Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten.....	67
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	67
2.5.1.1	Eingeschlossene Studien.....	68
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	73
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	76
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	78
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	78
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	78
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	78
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	78
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	83
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	83
3.2.1	Behandlungsdauer	84
3.2.2	Verbrauch	84
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	84
3.2.6	Versorgungsanteile	85
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	86
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	86
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	87
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
5	Literatur	94
Anhang A	– Studie EMBRACE (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)	100
A.1	– Studien- und Interventionscharakteristika	100
A.2	– Patientencharakteristika.....	103
Anhang B	– Ergebnisse der Studie ENDEAR (Fragestellung 1)	104
B.1	– Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulative Verteilungsfunktionen	104
B.2	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	107

B.3 – Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR (Fragestellung 1)	112
Anhang C – Studie CHERISH (Fragestellung 2)	115
C.1 – Studien- und Interventionscharakteristika	115
C.2 – Patientencharakteristika	118
C.3 – Ergebnisse	120
C.4 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	123
Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	125

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nusinersen.....	4
Tabelle 3: Übersicht über die vom pU vorgelegte Daten.....	5
Tabelle 4: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nusinersen.....	17
Tabelle 6: Übersicht über die vom pU vorgelegte Daten.....	19
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	21
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	32
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	34
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	39
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, dichotom), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	40
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)	45
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Studie ENDEAR: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC	50

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nusinersen im Vergleich zu BSC, Studie ENDEAR.....	52
Tabelle 19: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Populationen – Registerdaten: Nusinersen vs. Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie – Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3.....	62
Tabelle 20: Charakterisierung der Studie NURTURE.....	69
Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention in der Studie NURTURE.....	70
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – Gegenüberstellung: Nusinersen + BSC, Studie NURTURE (präsymptomatisch) versus Nusinersen + BSC, Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn) in Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Kopien.....	72
Tabelle 23: Ergebnisse (Endpunktkategorien, Zeit bis zum Ereignis) – Gegenüberstellung: Nusinersen + BSC, Studie NURTURE (präsymptomatisch) versus Nusinersen + BSC, Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen]) in Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien.....	74
Tabelle 24: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	76
Tabelle 25: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	86
Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	87
Tabelle 27: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr.....	88
Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2).....	100
Tabelle 29: Charakterisierung der Intervention, Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2).....	102
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2).....	103
Tabelle 31: Häufige UEs, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	108
Tabelle 32: Häufige SUEs, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	110
Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).....	111

Tabelle 34: Charakterisierung der Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)	115
Tabelle 35: Charakterisierung der Intervention, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2).....	117
Tabelle 36: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2).....	118
Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)	120
Tabelle 38: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)	121
Tabelle 39: Häufige UEs, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2).....	123
Tabelle 40: Häufige SUEs, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2).....	124
Tabelle 41: Abbrüche wegen UEs, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV- Zielpopulation	79
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie ENDEAR, finaler Datenschnitt: 16.12.2017	104
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017.....	104
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, dauerhafte Beatmung, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017	105
Abbildung 5: Kumulative Verteilungsfunktion zur Symptomatik, Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-2), Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017.....	105
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017	106
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019.....	112
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019	112
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, dauerhafte Beatmung, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019	113
Abbildung 10: Kumulative Verteilungsfunktion zur Symptomatik, Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2), Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019	113
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019	114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RULM	Upper Limb Module Test (revised version)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nusinersen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nusinersen gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA).

Die SMA ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Phänotyp, der von milder bis sehr schwerer Ausprägung reicht. Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation. Allerdings werden im Rahmen verbesserter unterstützender Maßnahmen sowie der Entwicklung spezifischer Therapieoptionen Überlappungen zwischen verschiedenen Typen beobachtet. Die verschiedenen SMA-Typen sind daher eher als Kontinuum denn als klar voneinander abgrenzbare Typen anzusehen. Im Anwendungsgebiet lassen sich dennoch Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (infantile SMA, SMA Typ 1) von denen mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typen 2, 3 und 4) gut abgrenzen. Ein früher Krankheitsbeginn ist dabei definiert als Symptombeginn im Alter von <6 Monaten. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge des Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine wichtige Patientenpopulation ab. Für die Nutzenbewertung ergeben sich daher die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nusinersen

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC ^b
2	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)	
3	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)
- Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU folgt dem G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU differenziert in seinem Dossier ebenfalls zwischen den Patientenpopulationen gemäß Fragestellungen 1 bis 3 in Tabelle 2. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird innerhalb der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn), sofern möglich, zwischen SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4 differenziert.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu den 3 Fragestellungen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht über die vom pU vorgelegte Daten

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU ^a
1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT: Nusinersen vs. BSC <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studie ENDEAR ▫ Studie EMBRACE^b ▫ Metaanalyse der Studien ENDEAR und EMBRACE^c
2	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT: Nusinersen vs. BSC <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studie CHERISH ▫ Studie EMBRACE^b ▫ Metaanalyse der Studien CHERISH und EMBRACE^c
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Registerauswertung: Nusinersen vs. keine medikamentöse SMA-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Register SMARtCARE, ISMAR (Teil Italien) und CuidAME ▫ keine medikamentöse SMA-Therapie: Register ISMAR (Teil Italien) und CuidAME
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Nusinersen vs. „natürliche Verlaufskohorte“ <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Studie CS12 ▫ „natürliche Verlaufskohorte“: Studie Montes 2018
3	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NURTURE (1-armig, Nusinersen)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Studie NURTURE ▫ BSC: Studie ENDEAR
<p>a. Der pU legt im Rahmen einer zusätzlich von ihm bearbeiteten Fragestellung zum Vergleich einer „frühen vs. späten“ Nusinersengabe Daten der noch laufenden Langzeitstudie SHINE vor. In der Studie SHINE werden Patientinnen und Patienten, die zuvor in den Studien ENDEAR, CHERISH, EMBRACE, CS12 und CS3A behandelt wurden, mit Nusinersen weiterbehandelt (frühe Nusinersengabe) bzw. erstmals mit Nusinersen behandelt (späte Nusinersengabe). Der Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>b. Teilpopulation potenziell relevant, keine adäquate Auswertung verfügbar</p> <p>c. für einzelne Endpunkte</p> <p>BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Monaten vorausgesetzt.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) besteht aus der Studie ISIS 396443-CS3B

(nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) und der Studie 232SM202 (nachfolgend als Studie EMBRACE bezeichnet).

Für Fragestellung 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens allerdings ausschließlich die Studie ENDEAR herangezogen. Für die Studie EMBRACE liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Keine geeigneten Daten für die Studie EMBRACE

Bei der Studie EMBRACE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 14) oder einer Behandlung mit einer Scheinintervention (N = 7) zugeteilt. Es wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Behandlung entsprechend BSC erhielten.

Gemäß Einschlusskriterien wurden in die Studie EMBRACE sowohl Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate) als auch mit späterem Krankheitsbeginn (Alter bei Symptombeginn > 6 und ≤ 18 Monate) eingeschlossen.

Primäre Endpunkte der Studie waren Endpunkte zu Nebenwirkungen, Veränderung von Laborparametern, Elektrokardiogramm (EKG) und Vitalzeichen sowie der Ergebnisse neurologischer Untersuchungen im Vergleich zu Studienbeginn.

Der pU stellt Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie EMBRACE dar und darüber hinaus Metaanalysen von Teilpopulationen der Studie EMBRACE mit der Gesamtpopulation der Studie ENDEAR.

Die Gesamtpopulation ist weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung relevant da die Studie EMBRACE über das Kriterium Alter bei Symptombeginn sowohl Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) als auch mit späterem Krankheitsbeginn umfasst.

Die für Fragestellung 1 grundsätzlich relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) umfasst 9 Kinder im Nusinersenarm und 4 Kinder im Scheininterventionsarm. Der pU legt für diese Teilpopulation keine Auswertungen vor.

Die vom pU vorgelegten 2 Metaanalysen der Studien ENDEAR und einzelnen Patientinnen und Patienten der Studie EMBRACE mit SMA Typ 1 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sich die vom pU in den beiden Metaanalysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Studie EMBRACE im Vergleich zu Patientinnen und Patienten der Studie ENDEAR in Bezug auf das Alter zu Studienbeginn

deutlich unterscheiden. Eine metaanalytische Zusammenfassung dieser Patientinnen und Patienten ist daher nicht sinnvoll.

Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studie ENDEAR

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA entweder mit Nusinersen behandelt wurden oder eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen (siehe unten), erhielten. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten ein Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate sowie ein Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 Survival of Motor Neuron(SMN)2-Genkopien eingeschränkt.

Koprimäre Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination(HINE) – Subskala 2, erreicht haben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, schwerwiegende respiratorische Ereignisse und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Scheinbehandlung in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (und keine Lumbalpunktion) zu den entsprechenden Zeitpunkten. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC war über konkrete Anforderungen in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie durch die Möglichkeit, in beiden Studienarmen supportive Maßnahmen nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes einzusetzen, gegeben.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination(HINE)-Subskala 2 und schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUEs und Abbrüche wegen UEs wird wegen fehlender Eignung der Daten nicht bewertet. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen, sofern nicht anders angegeben.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Tod oder dauerhafte Beatmung

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nusinersen + BSC. Allerdings liegen für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor. Beide Effektmodifikationen im kombinierten Endpunkt sind dabei auf die Effektmodifikationen im enthaltenen Endpunkt dauerhafte Beatmung zurückzuführen. Vor diesem Hintergrund sind die Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt nicht sinnvoll interpretierbar. Bei der Ableitung des Zusatznutzens werden daher die im kombinierten Endpunkt enthaltenen Komponenten (Gesamtüberleben und dauerhafte Beatmung) separat berücksichtigt.

Dauerhafte Beatmung

Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung wird in der vorliegenden Datenkonstellation die Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer betrachtet.

Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt dauerhafte Beatmung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten für den Endpunkt dauerhafte Beatmung kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2)

Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer vor.

Es zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Für den Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ENDEAR nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erfassung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie ENDEAR Ereignisse der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterfasst. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu den SUEs und Abbrüchen wegen UEs nicht verwertbar sind. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4)

Der pU zieht für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn [SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4]) 2 direkt vergleichende RCTs, eine Metaanalyse aus 3 verschiedenen Registern sowie einen Vergleich zweier 1-armiger Studien heran. Die vom pU herangezogenen Studien bzw. Auswertungen sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung 2 abzuleiten.

RCTs *CHERISH* und *EMBRACE*

Die Studie *CHERISH* wird aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung von BSC gemäß dem Versorgungsstandard in Deutschland nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine weitere Einschränkung der Studie stellt die nicht zulassungskonforme Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Nusinersen dar, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu UEs einschränkt.

Die Studie *EMBRACE* ist zwar für Fragestellung 2 grundsätzlich relevant, da sie eine relevante Teilpopulation untersucht und die Behandlung mit Nusinersen bzw. BSC in dieser Studie jeweils angemessen ist. Für die relevante Teilpopulation fehlt im Dossier des pU jedoch eine adäquate Ergebnisaufbereitung.

Metaanalyse (SMA Typ 3 und Typ 4)

Der pU legt eine Metaanalyse aus den 3 Registern SMARTCARE (deutschsprachiger Raum), ISMAR (Italien, Großbritannien, USA) und CuidAME (Spanien) vor. Aus dem ISMAR-Register zieht der pU dabei Daten aus Großbritannien und den USA nicht heran und begründet dies mit mangelnder Datenverfügbarkeit (Großbritannien) bzw. ungeeignetem Versorgungskontext (USA). Die Metaanalyse umfasst 382 mit Nusinersen behandelte Patientinnen bzw. Patienten (375 mit SMA Typ 3, 7 mit SMA Typ 4) sowie 37 Patientinnen und Patienten ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie (34 mit SMA Typ 3, 3 mit SMA Typ 4). Diese Metaanalyse ist aus mehreren Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet:

- Die Vergleichsgruppe ist bezüglich des Nachweises einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten erheblich benachteiligt. Dies ist zum einen bedingt durch eine deutlich unterschiedliche Ausgangslage bezüglich der motorischen Fähigkeiten der beiden Gruppen, zum anderen durch die deutlich kürzere Beobachtungsdauer der Vergleichsgruppe.
- Die vom pU identifizierten relevanten Confounder wurden bei der Analyse nicht vollständig berücksichtigt, während andere (nicht als relevant identifizierte) Confounder in der Auswertung ergänzt wurden.

- Für die vom pU herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Motorik (HFMSE, RULM und 6-Minuten-Gehtest) liegt bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vor.
- Für eine geeignete Registerstudie ist es notwendig, grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard, zu beschreiben. Der pU begründet nicht, was einen unterschiedlichen Versorgungsstandard in den einzelnen Ländern ausmacht und welche Unterschiede sich im Vergleich zu Deutschland jeweils ergeben. Dadurch bleibt unklar, warum der pU die Registerdaten aus Italien und Spanien verwendet, die aus den USA hingegen nicht.
- Unabhängig von der Relevanz der Daten aus Großbritannien für den deutschen Versorgungskontext begründet der pU nicht, warum dem pU die Daten aus dem von ihm finanziell unterstützten ISMAR-Register nicht mindestens in Form einer aggregierten Analyse (Registerstudie) vorliegen können.

Vergleich einzelner Studienarme der Studien CS12 und Montes 2018

Die Studie CS12 ist eine 1-armige Studie zu Nusinersen bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn. Die Studie Montes 2018 ist eine gemeinsame Analyse von 3 prospektiven natürlichen Verlaufsstudien in den USA, Italien und Großbritannien zu Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3. Dieser Vergleich ist insbesondere aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet:

- Die Studienpopulation der Studie CS12 besteht aus einer selektiven Patientenpopulation, die bereits Nusinersen in Vorstudien vertragen und nicht abgebrochen hat.
- Der pU berücksichtigt nur einen Teil der Confounder, die er im Rahmen der Registereauswertung als relevante Confounder identifiziert hat. Der gewählte Matching-Vorgang ist überdies offensichtlich ungeeignet, da trotz Matchings nach Alter keine ausreichend balancierten Gruppen entstehen (Alter der mit Nusinersen Behandelten: Median 11 Jahre; Alter der Vergleichsgruppe: Median 4 Jahre).
- Der pU berücksichtigt den unterschiedlichen Versorgungskontext in den Ländern nicht, er schließt überdies inkonsistent zur Registereauswertung Daten aus den USA ein.

Ergebnisse für Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA liegen keine direkt vergleichenden RCTs zum Vergleich von Nusinersen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor.

Der pU legt zu Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE mit Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA vor. Darüber hinaus legt der pU einen Vergleich unter Verwendung einzelner

Arme der Studie NURTURE bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit dem Scheininterventionsarm (nachfolgend als BSC-Arm bezeichnet) der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn vor.

Die Studie NURTURE ist eine laufende, offene, 1-armige Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine klinischen Symptome der Erkrankung aufwiesen (präsymptomatische Patientinnen und Patienten) mit Nusinersen. Bei der 1. Gabe von Nusinersen durften die Patientinnen und Patienten nicht älter als 6 Wochen sein. Eingeschlossen wurden 25 Kinder. 15 Kinder hatten 2 SMN2-Genkopien und 10 Kinder 3 SMN2-Genkopien.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Die Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die Studie keinen Vergleich zu BSC enthält.

Für den Vergleich einzelner Arme der Studien NURTURE bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten und der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn schließt der pU folgende Patientinnen und Patienten ein:

- Kinder mit präsymptomatischer Therapie mit Nusinersen und 2 SMN2-Genkopien (Studie NURTURE, n = 15) versus
- Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) mit BSC und 2 SMN2-Genkopien (BSC-Arm der Studie ENDEAR, n = 18)

Dieser Vergleich ist für die Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierten SMA nicht geeignet.

Übertragung der Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragung von Evidenz von einer Population auf eine andere Population, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen, möglich.

In der vorliegenden Situation liegt für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierten SMA die 1-armige Studie NURTURE zu Nusinersen vor. Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus einem randomisierten, kontrollierten Vergleich von Nusinersen + BSC versus Scheinintervention + BSC der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter ≤ 6 Monaten) und 2

SMN2-Genkopien vor. Auf Basis der Studie ENDEAR wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Darüber hinaus zeigen sich Effektmodifikationen für Endpunkte der Morbidität für das Merkmal Krankheitsdauer mit statistisch signifikanten Vorteilen von erheblichem Ausmaß für Nusinersen + BSC gegenüber Scheinintervention + BSC nur in Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn).

Zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten wird nachfolgend geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen + BSC vs. BSC bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten übertragen lässt. Um die Populationen der beiden betrachteten Studien soweit möglich einander anzunähern, werden aus der Studie NURTURE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie ENDEAR ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.

Unter der Annahme, dass präsymptomatische Patientinnen und Patienten der Studie NURTURE mit 2 SMN2-Genkopien im natürlichen Krankheitsverlauf einen frühen Krankheitsbeginn, also eine SMA Typ 1, entsprechend den Patientinnen und Patienten in der Studie ENDEAR, entwickeln, wird in der vorliegenden Situation von einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit zwischen den herangezogenen Patientenpopulationen ausgegangen.

Eine Übertragung von Evidenz aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden Situation dann möglich, wenn die Ergebnisse der präsymptomatischen Nusinersengabe denen des frühsymptomatischen Therapiebeginns (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) gleichen oder besser sind. Hierzu werden die Ergebnisse des Nusinersen-Arms bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Studie ENDEAR) den Ergebnissen des Nusinersen-Arms bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten (Studie NURTURE) gegenübergestellt. Dabei wird auf die Endpunkte der Studie ENDEAR zurückgegriffen, die die Grundlage für den Zusatznutzen in Fragestellung 1 bilden.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der vorliegenden Datenkonstellation werden ausschließlich die Endpunkte berücksichtigt, die für den Zusatznutzen in der Studie ENDEAR herangezogen wurden und für die Ergebnisse auch in der Studie NURTURE vorliegen.

Es zeigt sich konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte (Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine [HINE-Subskala 2]) hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im Vergleich mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn. Für Endpunkte der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies stellt die Vorteile bei den Nutzenendpunkten jedoch nicht in Frage. Die Ergebnisse stützen somit eine Übertragung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn und 2 SMN2-Genkopien aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien positive Effekte ausschließlich für Subgruppen. So zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen beim Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen liegt bei den Endpunkten dauerhafte Beatmung und Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die HINE-Subskala 2 jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen aufgrund der Erfassung von Ereignissen der Grunderkrankung keine verwertbaren Daten vor. Dies stellt jedoch die erheblichen Effekte von Nusinersen im Vergleich zu BSC nicht infrage. Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ENDEAR nicht erhoben.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation unter inhaltlicher Berücksichtigung der Subgruppenergebnisse in Bezug auf die Behandlung mit Nusinersen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Um einen Vorteil beim Gesamtüberleben zu erreichen, ist es wichtig, dass die Patientinnen und Patienten mit Typ 1 SMA, die einen frühen Symptombeginn (Alter ≤ 12 Wochen) haben, mit Nusinersen behandelt werden. Um einen Vorteil bei der Symptomatik (Erreichen motorischer Meilensteine und dauerhafte Beatmung) zu erreichen, ist es wichtig, dass die Behandlung mit Nusinersen früh nach Symptombeginn initiiert wird.

Zu Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und einer anderen Anzahl als 2 SMN2-Genkopien, die ebenfalls von Fragestellung 1 umfasst sind, liegen keine Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2, Typ 3 und Typ 4) keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nusinersen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patientinnen und Patienten

Der Zusatznutzen aus der Studie ENDEAR (siehe Fragestellung 1) kann auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden.

Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz von Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten wird für die vorliegende Fragestellung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien abgeleitet. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen.

Tabelle 4: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, Typ 1)	BSC ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^c
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA und späterem Krankheitsbeginn (Typ 2, Typ 3 und Typ 4)		Zusatznutzen nicht belegt
präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.
c. In die Studie ENDEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien übertragen werden können.
d. für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht zum Teil vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA getrennt nach Typ der 5q-assozierten SMA einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 entsprechend Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 und Typ 4 festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten (entsprechend Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung) waren nicht Bestandteil der Bewertung des G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA).

Die SMA ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Phänotyp, der von milder bis sehr schwerer Ausprägung reicht. Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation. Allerdings werden im Rahmen verbesserter unterstützender Maßnahmen sowie der Entwicklung spezifischer Therapieoptionen Überlappungen zwischen verschiedenen Typen beobachtet. Die verschiedenen SMA-Typen sind daher eher als Kontinuum denn als klar voneinander abgrenzbare Typen anzusehen [3-6]. Im Anwendungsgebiet lassen sich dennoch Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (infantile SMA, Typ 1) von denen mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typen 2, 3 und 4) gut abgrenzen. Ein früher Krankheitsbeginn ist dabei definiert als Symptombeginn im Alter von < 6 Monaten [4-6]. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge des Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine wichtige Patientenpopulation ab. Für die Nutzenbewertung ergeben sich daher die in Tabelle 5 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nusinersen

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC ^b
2	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)	
3	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [7]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)
- Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU folgt dem G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, konkretisiert jedoch nicht, dass bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst ist.

Der pU differenziert in seinem Dossier ebenfalls zwischen den Patientenpopulationen gemäß Fragestellungen 1 bis 3 in Tabelle 5. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird innerhalb der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn), sofern möglich, zwischen SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4 differenziert.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu den 3 Fragestellungen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht über die vom pU vorgelegte Daten

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU ^a
1	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT: Nusinersen vs. BSC <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studie ENDEAR ▫ Studie EMBRACE^b ▫ Metaanalyse der Studien ENDEAR und EMBRACE^c
2	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT: Nusinersen vs. BSC <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studie CHERISH ▫ Studie EMBRACE^b ▫ Metaanalyse der Studien CHERISH und EMBRACE^c
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Registerauswertung: Nusinersen vs. keine medikamentöse SMA-Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Register SMArtCARE, ISMAR (Teil Italien) und CuidAME ▫ keine medikamentöse SMA-Therapie: Register ISMAR (Teil Italien) und CuidAME
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien: Nusinersen vs. „natürliche Verlaufskohorte“ <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Studie CS12 ▫ „natürliche Verlaufskohorte“: Studie Montes 2018 [8]
3	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NURTURE (1-armig, Nusinersen)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nusinersen: Studie NURTURE ▫ BSC: Studie ENDEAR
<p>a. Der pU legt im Rahmen einer zusätzlich von ihm bearbeiteten Fragestellung zum Vergleich einer „frühen vs. späten“ Nusinersengabe Daten der noch laufenden Langzeitstudie SHINE vor. In der Studie SHINE werden Patientinnen und Patienten, die zuvor in den Studien ENDEAR, CHERISH, EMBRACE, CS12 und CS3A behandelt wurden, mit Nusinersen weiterbehandelt (frühe Nusinersengabe) bzw. erstmals mit Nusinersen behandelt (späte Nusinersengabe).</p> <p>b. Teilpopulation potenziell relevant, keine adäquate Auswertung verfügbar</p> <p>c. für einzelne Endpunkte</p> <p>BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Monaten vorausgesetzt. Dies entspricht für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn [SMA Typ 1]) und Fragestellung 3 (präsymptomatische Patientinnen und Patienten) dem Vorgehen des pU. Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn [SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4]) wählt der pU je nach der von ihm herangezogenen Evidenz eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Monaten (randomisierte kontrollierte Studien [RCT]) und 6 Monaten (Registerauswertung). Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien schränkt der pU die Mindestbehandlungsdauer nicht ein,

sondern beschreibt lediglich, dass sie für die Erhebung von mindestens 1 patientenrelevanten Endpunkt ausreichend sein muss.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nusinersen (Stand zum 15.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nusinersen (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nusinersen (letzte Suche am 11.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 7 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
ISIS 396443-CS3B (ENDEAR ^{d, e})	ja	ja	nein	nein ^f	ja [9-11]	ja [12-14]
232SM202 (EMBRACE ^d)	nein	ja	nein	nein ^f	ja [15,16]	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Ergänzend wird die Weiterbeobachtung von Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR innerhalb der Studie SHINE betrachtet.
f. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) besteht in Übereinstimmung mit dem pU aus der Studie ISIS 396443-CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) und der Studie 232SM202 (nachfolgend als Studie EMBRACE bezeichnet).

Für Fragestellung 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens allerdings ausschließlich die Studie ENDEAR herangezogen. Für eine Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen werden Teilergebnisse der Studie SHINE ergänzend betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.1.2)

Für die Studie EMBRACE liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Dies wird nachfolgend begründet.

Keine geeigneten Daten für die Studie EMBRACE

Studiendesign

Bei der Studie EMBRACE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie, die in 7 Zentren in Deutschland und den USA durchgeführt wurde. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen, die nicht für eine Teilnahme an der Studie ENDEAR (siehe Abschnitt 2.3.1.2) oder der Studie CHERISH (siehe Abschnitt 2.4.1.1) geeignet waren. Es wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 14) oder einer Behandlung mit einer Scheinintervention

(N = 7) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktor war das Alter bei Symptombeginn (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate). Hinsichtlich der Gruppenteilung waren alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern und das behandelnde Studienpersonal verblindet. Für die Gabe der Studienmedikation oder Scheinintervention wurde speziell dafür vorgesehenes Studienpersonal eingesetzt. Dieses war nicht verblindet. Zur Sicherstellung der Verblindung fand die Behandlung in einem separaten Raum in Abwesenheit von Eltern und des behandelnden Studienpersonals statt.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte wie in der Studie ENDEAR altersabhängig. Der Umgang hiermit ist in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Behandlung entsprechend BSC erhalten. So mussten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine entsprechende medizinische Versorgung in Bezug auf Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirusprohylaxe, sofern verfügbar) aufweisen. Zudem sollte die Versorgung nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes internationalen Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich entsprechen [17]. Während der Studie konnten die beteiligten Ärztinnen und Ärzte grundsätzlich nach eigenem Ermessen Begleitmedikationen und -behandlungen einsetzen, um eine adäquate unterstützende Versorgung zu gewährleisten. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten während der Studie in beiden Studienarmen eine angemessene Therapie im Sinne einer BSC erhalten haben.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie EMBRACE sollten die Patientinnen und Patienten

- ein Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate und eine Dokumentation von 3 Survival of Motor Neuron(SMN)2-Genkopien oder
- ein Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate, ein Alter bei Studienbeginn > 7 Monate und eine Dokumentation von 2 SMN2-Genkopien oder
- ein Alter bei Symptombeginn > 6 Monate, ein Alter bei Studienbeginn ≤ 18 Monate und eine Dokumentation von 2 oder 3 SMN2-Genkopien aufweisen.

Demnach wurden in die Studie EMBRACE sowohl Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate) als auch mit späterem Krankheitsbeginn (Alter bei Symptombeginn > 6 und ≤ 18 Monate) eingeschlossen.

Aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen in den Studien ENDEAR und CHERISH wurde die doppelblinde Behandlung der Studie EMBRACE vorzeitig beendet. Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Phase der Studie (planmäßig oder frühzeitig aufgrund des Wirksamkeitsnachweises) beendeten, konnten an einer offenen Verlängerungsphase der Studie teilnehmen. In dieser wurden alle Patientinnen und Patienten für bis zu 24 Monate oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit mit Nusinersen behandelt und anschließend für 4 Monate nachbeobachtet. Im Anschluss an diese offene Verlängerungsphase der Studie

EMBRACE (Studienende 24.09.2018) konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) [18,19] teilnehmen. Bis auf 1 Patientin oder 1 Patient aus dem Scheininterventionsarm gingen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie EMBRACE in die Studie SHINE über. Die Studie SHINE ist in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben.

Primäre Endpunkte der Studie waren Endpunkte zu Nebenwirkungen, Veränderung von Laborparametern, Elektrokardiogramm (EKG) und Vitalzeichen sowie der Ergebnisse neurologischer Untersuchungen im Vergleich zu Studienbeginn.

Tabellen zur weiteren Charakterisierung der Studie EMBRACE finden sich in Anhang A.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie EMBRACE

Der pU stellt in Modul 4 A.1 des Dossiers Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie EMBRACE dar und darüber hinaus Metaanalysen von Teilpopulationen der Studie EMBRACE mit der Gesamtpopulation der Studie ENDEAR.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie EMBRACE nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Da die Studie EMBRACE über das Kriterium Alter bei Symptombeginn sowohl Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) als auch mit späterem Krankheitsbeginn umfasst, ist die Gesamtpopulation weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung relevant. Dies entspricht insofern dem Vorgehen des pU, als dieser die Ergebnisse der Gesamtpopulation ebenfalls nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und lediglich ergänzend darstellt.

Die für Fragestellung 1 grundsätzlich relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) umfasst 9 Kinder im Nusinersenarm und 4 Kinder im Scheininterventionsarm. Innerhalb dieser Teilpopulation gibt es Kinder mit 2 bzw. 3 SMN2-Genkopien sowie solche mit frühem und späterem Behandlungsbeginn (> 7 Monate), die gegebenenfalls separat betrachtet werden müssen. Der pU grenzt diese Patientengruppen innerhalb der Teilpopulation nicht ab. Insgesamt liegen keine Auswertungen für die grundsätzlich relevanten Teilpopulationen mit SMA Typ 1 vor.

Metaanalysen der Studien ENDEAR und EMBRACE nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt in Modul 4 A.1 2 Metaanalysen der Studien ENDEAR und EMBRACE vor. In diese wurden jeweils die Gesamtpopulation der Studie ENDEAR (siehe Abschnitt 2.3.1.2) sowie einzelne Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) der Studie EMBRACE eingeschlossen:

- Metaanalyse 1: Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACE mit 2 SMN2-Genkopien und einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate (N = 4 im Nusinersenarm und N = 3 im Scheininterventionsarm)

- Metaanalyse 2: Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACE mit ≤ 2 SMN2-Genkopien (N = 3 im Nusinersenarm und N = 4 im Scheininterventionsarm)

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. In die Studie EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate) eingeschlossen, die die Einschlusskriterien der Studie ENDEAR nicht erfüllten. In der Studie ENDEAR mussten die Patientinnen und Patienten 2 SMN2-Genkopien und zum Zeitpunkt des Studienbeginns ein Alter ≤ 7 Monate aufweisen, um an der Studie teilnehmen zu können. Entsprechend den unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien in Bezug auf das Alter zu Studienbeginn unterscheiden sich die vom pU in den beiden Metaanalysen berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Studie EMBRACE im Vergleich zu Patientinnen und Patienten der Studie ENDEAR deutlich (Daten zu EMBRACE: Modul 4 A.1 im Dossier des pU, ENDEAR: Absatz 2.3.1.2). Die Patientinnen und Patienten in der vom pU für die Metaanalysen gebildeten Teilpopulationen der Studie EMBRACE waren zum Zeitpunkt der 1. Dosis etwa 3-mal so alt wie die der Studie ENDEAR. Eine metaanalytische Zusammenfassung dieser Patientinnen und Patienten ist daher nicht sinnvoll.

Die vom pU in Modul 4 A.1 dargestellten metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien ENDEAR und EMBRACE werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie ENDEAR zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ENDEAR	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assozierten SMA und: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter \leq 7 Monate (210 Tage) zum Studienbeginn ▪ Symptombeginn im Alter \leq 6 Monate^b ▪ 2 SMN2-Genkopien 	Nusinersen + BSC (N = 81 ^c) Scheinintervention + BSC (N = 41)	Studienbeginn: \leq 21 Tage Behandlung: geplant 10 Monate (bis Tag 302) ^d Nachbeobachtung: geplant 3 Monate (bis Tag 394) ^{d, e, f}	31 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA geplant: 07/2014–07/2017 ^d Interimsanalyse: 15.06.2016 finaler Datenschnitt: 16.12.2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der HINE-Subskala 2-Responder^g ▪ Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt wurden ausgeschlossen.</p> <p>c. 1 Patientin oder 1 Patient erhielt aufgrund des Rückzugs der Einwilligungserklärung keine Studienmedikation</p> <p>d. Die Studie wurde aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises der präspezifizierten Interimsanalyse frühzeitig beendet. Es ergibt sich eine patientenindividuelle Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer umfasst 280 Tage für den Nusinersen-Arm und 187 Tage für den Scheininterventionsarm.</p> <p>e. Die Nachbeobachtung begann nach der letzten Gabe von Nusinersen bzw. der Scheinintervention an Tag 302 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.</p> <p>f. Nach dem letzten Studienbesuch oder im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf den Daten der geplanten Interimsanalyse konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen (siehe Abschnitt 2.3.1.2).</p> <p>g. Der Endpunkt wurde nachträglich als koprimärer Endpunkt der Studie definiert (Protokolländerung 3 vom 22.04.2016). Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1) Verbesserung um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des Höchstwertes (Zehen berühren) in der Kategorie „Strampeln“ oder Verbesserung um mindestens 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen und \geq 1-Punkt-Verbesserung in den Kategorien Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen oder \geq 2-Punkt-Verbesserung in der Kategorie Strampeln und / oder Erreichen des Maximalscores in der Kategorie Strampeln und (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Intervention	Vergleich																								
ENDEAR	Nusinersen, altersadjustierte Dosis (nach untenstehendem Schema) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302	Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (keine Lumbalpunktion) an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302																								
	+ BSC	+ BSC																								
	Schema der altersadjustierten Dosierung:																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter (Monate)</th> <th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th> <th>Injektionsvolumen (ml)</th> <th>Dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–3</td> <td>120</td> <td>4,0</td> <td>9,6</td> </tr> <tr> <td>3–6</td> <td>130</td> <td>4,3</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>6–12</td> <td>135</td> <td>4,5</td> <td>10,8</td> </tr> <tr> <td>12–24</td> <td>140</td> <td>4,7</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>> 24</td> <td>150</td> <td>5,0</td> <td>12,0</td> </tr> </tbody> </table>	Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)	0–3	120	4,0	9,6	3–6	130	4,3	10,3	6–12	135	4,5	10,8	12–24	140	4,7	11,3	> 24	150	5,0	12,0	
Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)																							
0–3	120	4,0	9,6																							
3–6	130	4,3	10,3																							
6–12	135	4,5	10,8																							
12–24	140	4,7	11,3																							
> 24	150	5,0	12,0																							
	Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.																									
	Verzögerung der Dosierung bis 8 Wochen erlaubt																									
	Vorbehandlung^a																									
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin internationalen Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich [17,20] ▫ adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin ▫ Vorliegen einer entsprechenden medizinischen Versorgung, wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus-Prophylaxe, soweit verfügbar) 																									
	Erlaubte Begleitbehandlung																									
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie nach Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes zur Behandlung von Nebenwirkungen und zur Gewährleistung einer adäquaten unterstützenden Versorgung 																									
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:																									
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphanylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), Biologika oder Medizinprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Genterapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation 																									
	a. Hierbei handelt es sich um Einschlusskriterien der Studie ENDEAR.																									
	BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie																									

Studien-und Interventionscharakteristika

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die in 31 Zentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt wurde. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit

Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen (siehe unten). Hinsichtlich der Gruppenzuteilung waren alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern und das Studienpersonal, das die Kinder betreute und die Endpunkterhebung vornahm, verblindet. Für die Gabe der Studienmedikation oder der Scheinintervention wurde speziell dafür vorgesehenes Studienpersonal eingesetzt. Dieses war nicht verblindet. Zur Sicherstellung der Verblindung fand die Behandlung in einem separaten Raum in Abwesenheit von Eltern und des behandelnden Studienpersonals statt. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1).

Insgesamt wurden 122 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 81) oder mit einer Scheinintervention (N = 41) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war die Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen), ermittelt aus der Differenz vom Alter des Kindes zum Zeitpunkt des Studienbeginns und dem Alter des Kindes bei Symptombeginn).

Koprimäre Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) – Subskala 2, erreicht haben. Letzterer wurde nachträglich als koprimärer Endpunkt der Studie definiert (Protokolländerung vom 22.04.2016). Die Begründung für diese Protokolländerung war, dass Phase-2-Daten darauf hindeuteten, dass eine funktionelle Antwort einen frühen Nachweis der Wirksamkeit liefern könne und somit eine frühere Interimsanalyse ermögliche. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, schwerwiegende respiratorische Ereignisse und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Das Studiendesign umfasste eine geplante Studiendauer von insgesamt ca. 14 Monaten (siehe Tabelle 8). Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine nach einer präspezifizierten Interimsanalyse (15.06.2016) vorzeitig beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 280 Tage im Nusinersenarm und 187 Tage im Scheininterventionsarm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen (siehe unten).

Behandlung mit der Studienmedikation

In der Studie ENDEAR erfolgte die Behandlung mit Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation [21] altersadjustiert gemäß dem in Tabelle 9 beschriebenen Schema. Das Volumen der Injektion wurde basierend auf dem Liquorvolumen je nach Alter des Kindes am Tag der Dosierung ermittelt und entspricht ab einem Alter von 24 Monaten der Fachinformation (12 mg). Kinder < 2 Jahren erhielten altersabhängig eine Dosis zwischen 9,6 mg und 11,3 mg pro Anwendung, sodass die Dosisunterschiede zwischen einer fixen oder einer an das Alter angepassten Dosierung $\leq 20\%$ betragen. Der pU begründet die von der Zulassung abweichende Dosierung im Dossier damit, dass in Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) die unterschiedlichen Dosierungsschemata der Zulassungsstudien ENDEAR und CHERISH in einer Dosierung gemäß Fachinformation vereint worden seien und dass die bisher generierten Daten die Notwendigkeit einer Dosisanpassung anhand des Alters oder des Liquorvolumens nicht unterstützen würden. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve) sei bei einer fixen und an das Alter angepassten Dosis vergleichbar. Aus den Zulassungsunterlagen von Nusinersen geht ebenfalls hervor, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nusinersen im Liquor und im Plasma über die Studien hinweg ähnlich und zwischen Patientinnen und Patienten mit später einsetzender SMA und Kindern mit SMA vergleichbar sind [22].

Unabhängig davon ist den Zulassungsunterlagen zu entnehmen, dass die in der Fachinformation angegebene fixe Dosis von 12 mg in Bezug auf den möglichen zu erzielenden Nutzen noch nicht abschließend ist. Es ist nicht ausgeschlossen, dass höhere Dosierungen von Nusinersen nicht zu einer besseren Wirksamkeit führen könnten [22]. Dies wird derzeit in der laufenden klinischen Studie DEVOTE [23] untersucht. Die Abweichung von der Fachinformation hat insgesamt keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung und wird nicht weiter berücksichtigt.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Scheinbehandlung in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (und keine Lumbalpunktion) zu den entsprechenden Zeitpunkten (siehe Tabelle 9).

Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen supportive Maßnahmen nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes eingesetzt werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vom G-BA werden dabei Maßnahmen, wie Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog [7] und eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, genannt.

In der Studie ENDEAR wurden konkrete Maßnahmen für eine BSC bereits mit den Ein- und Ausschlusskriterien definiert. So sollte die Versorgung nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf internationalen SMA-Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich entsprechen [17,20]. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn eine adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes erhalten, ein altersgerechtes Körpergewicht sowie eine entsprechende medizinische Versorgung in Bezug auf Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirusprophylaxe, sofern verfügbar) aufweisen.

Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung und Magenernährungs-sonde liegen zudem zu Studienbeginn vor, nicht jedoch zu physiotherapeutischen Maßnahmen (siehe Tabelle 10). Während der Studie konnten die beteiligten Ärztinnen und Ärzte allerdings grundsätzlich nach eigenem Ermessen Begleitmedikationen und -behandlungen einsetzen, um eine adäquate unterstützende Versorgung zu gewährleisten. Davon ausgenommen waren die gemäß Studienprotokoll nicht erlaubten Begleitmedikamente (siehe Tabelle 9). Insgesamt werden daher die vorliegenden Angaben als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Langzeitstudie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie des pU mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden mit Nusinersen behandelt. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet. Für die vorliegende Fragestellung 1 wird nur die Gruppe der SHINE-Studie betrachtet, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR aufgenommen wurden (nachfolgend als SHINE-ENDEAR bezeichnet). Dabei gingen alle Patientinnen und Patienten, die die Studie ENDEAR beendet haben, in die Studie SHINE-ENDEAR über (24 Kinder, die in der Studie ENDEAR mit einer Scheinintervention behandelt wurden [Gruppe 1 A] und 65 Kinder, die in der Studie ENDEAR Nusinersen erhalten [Gruppe 1 B]). Das Design der Studie umfasste eine verblindete Aufdosierungsphase (Injektionen an den Tagen 1, 15, 29 und 64), in deren Anschluss die Patientinnen und Patienten aus beiden Gruppen unverblindet Nusinersen als Erhaltungsdosis alle 4 Monate erhielten. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte in den beiden Gruppen 1 A und 1 B entsprechend der Fachinformation [21]. Die Studie ist laufend mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren (von Tag 1 der Erhaltungsdosis bis Tag 1800) und einem geplanten Studienende im Jahr 2023.

Der pU stellt die Daten der Studie SHINE zum Datenschnitt am 27.08.2019 in Modul 4 A.4 für den Vergleich einer frühen versus einer späten Nusinersengabe dar (siehe Tabelle 6). Diese Auswertung der Studie SHINE wird für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da sich aus den Ergebnissen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ableiten lassen. Die Ergebnisse der Auswertung

SHINE-ENDEAR werden allerdings zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen ergänzend betrachtet und fließen in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ein (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Die Ergebnisse werden in Anhang B.3 ergänzend dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie ENDEAR.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheinintervention + BSC N ^a = 41
ENDEAR		
Alter bei Studienbeginn [Wochen], Median [Q1; Q3]	21,6 [15,9; 27,1] ^b	27,1 [18,7; 28,7] ^b
Alterskategorie, n (%)		
< 12 Wochen	10 (12) ^c	4 (10) ^c
≥ 12 Wochen	70 (88) ^c	37 (90) ^c
Alter bei der 1. Dosis [Wochen], Median [Q1; Q3]	23,5 [16,9; 29,8] ^b	29,3 [20,4; 30,7] ^b
Alterskategorie, n (%)		
< 12 Wochen	6 (8) ^{c, d}	2 (5) ^{c, d}
≥ 12 Wochen	74 (92) ^c	39 (95) ^c
Alter bei Symptombeginn [Wochen], Median [Q1; Q3]	6,5 [4,5; 11,0]	8,0 [6,0; 12,0]
Alterskategorie, n (%)		
< 12 Wochen	72 (90)	32 (78)
≥ 12 Wochen	8 (10)	9 (22)
Alter bei SMA-Diagnose [Wochen], Median [Q1; Q3]	11,0 [8,0; 18,0]	20,0 [12,0; 22,0]
Krankheitsdauer [Wochen], Median [Q1; Q3]	13,1 [8,9; 17,7]	12,7 [10,1; 18,4]
Kategorien, n (%)		
≤ 12 Wochen	34 (43)	18 (44)
> 12 Wochen	46 (58)	23 (56)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	59 / 41
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	38 (48)	22 (54)
Europa	30 (38)	17 (41)
Asien-Pazifik-Raum	12 (15)	2 (5)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheinintervention + BSC N ^a = 41
Patientinnen und Patienten mit Beeinträchtigung, n (%)		
Hypotonie	80 (100)	41 (100)
Verzögerungen der motorischen Entwicklung	71 (89)	39 (95)
paradoxe Atmung	71 (89)	27 (66)
Pneumonie oder respiratorische Symptome	28 (35)	9 (22)
Schwäche der Extremitäten	79 (99)	41 (100)
Schluckbeschwerden / Probleme bei der Nahrungsaufnahme	41 (51)	12 (29)
andere	20 (25)	14 (34)
Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung, n (%)	21 (26)	6 (15)
Patientinnen und Patienten mit Magenernährungssonde, n (%)	7 (9)	5 (12)
Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie, n (%)	k. A.	k. A.
HINE-Subskala 2, Gesamtscore, MW (SD)	1,3 (1,1)	1,5 (1,3)
Therapieabbruch ^e , n (%)	47 (59)	26 (63)
Studienabbruch ^f , n (%)	15 (19)	17 (41)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. 1 weitere Patientin oder 1 weiterer Patient im Nusinersenarm hat seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie vor der 1. Gabe der Studienmedikation zurückgezogen.</p> <p>b. Eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Keine Patientin bzw. kein Patient war jünger als 4 Wochen.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen frühzeitig beendet haben, wurden als Therapieabbrecher gezählt. Dies betrifft 39 (49 %) Patientinnen und Patienten im Nusinersenarm und 13 (32 %) Patientinnen und Patienten im Scheininterventionsarm.</p> <p>f. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf im Nusinersenarm 13 (16 %) Patientinnen und Patienten, im Scheininterventionsarm 16 (39 %) Patientinnen und Patienten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CMAP: Compound muscle action potential; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der Studie ENDEAR sind hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn im Nusinersenarm im Median 22 Wochen und im Scheininterventionsarm 27 Wochen alt. Es wurden geringfügig mehr Mädchen als Jungen eingeschlossen (54 % im Nusinersenarm und 59 % im Scheininterventionsarm). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (90 % im Nusinersenarm und 78 % im Scheininterventionsarm) hatte ein Alter von ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn. Die mediane Krankheitsdauer lag in jeder der Gruppen bei ca. 13 Wochen. Im Nusinersenarm waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten insgesamt stärker beeinträchtigt als im Scheininterventionsarm (insbesondere bezüglich paradoxe Atmung,

Pneumonie oder respiratorische Symptome, Schluckbeschwerden/ Probleme bei der Nahrungsaufnahme). Dies wirkt sich potenziell zum Nachteil für die Behandlung mit Nusinersen aus.

Im Verlauf der Studie brachen 59 % der Patientinnen und Patienten im Nusinersenarm und 63 % der Patientinnen und Patienten im Scheininterventionsarm die Therapie ab. Dabei wurden Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen frühzeitig beendet haben (49 % im Nusinersenarm und 32 % im Scheininterventionsarm) als Therapieabbrecher gezählt. Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Studie ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche Beobachtungszeiten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 280 Tage im Nusinersenarm und 187 Tage im Scheininterventionsarm (siehe oben).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ENDEAR	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
a. Die Therapie wurde unverblindet verabreicht, die Endpunkterhebung war verblindet							
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Der pU begründet dies damit, dass die Operationalisierung der Endpunkte dem deutschen Versorgungskontext entspreche. Zudem sei die Mehrzahl (50 % bzw. 39 %) der Patientinnen und Patienten in Nordamerika und Europa eingeschlossen worden und zu 86 % kaukasischer Abstammung. Die Selektion der Patientinnen und Patienten anhand des Zeitpunkts der einsetzenden SMA-typischen Symptome entspreche dem international anerkannten Konsens und spiegele auch den deutschen Versorgungskontext wider.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tod oder dauerhafte Beatmung
 - Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)
 - schwerwiegende respiratorische Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A.1) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Tod oder dauerhafte Beatmung ^a	Erreichen motorischer Meilensteine (HINE- Subskala 2)	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
ENDEAR	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja ^d	ja ^d	nein ^e
<p>a. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis zum Tod und Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (definiert als Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie), zur Definition akuter reversibler Ereignisse siehe Fließtext</p> <p>b. Zusammenfassung aus SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden.</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung

In der Studie ENDEAR wurde sowohl der kombinierte Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie dessen Komponente dauerhafte Beatmung als separater Endpunkt ausgewertet. Die dauerhafte Beatmung war definiert als eine Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei gleichzeitiger Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie. Akute reversible Ereignisse umfassten Fieber \geq 38,9°C (gemessen im Ohr, rektal, axillär, auf der Haut, sublingual), über definierte Labormethoden diagnostizierte Infektionen und chirurgische Eingriffe (Operation sowie jeder Eingriff, der eine Lokalanästhesie oder Vollnarkose erfordert). Jeder Fall wurde durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Gremium geprüft. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird primär der kombinierte Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung betrachtet.

Voraussetzung für das Heranziehen eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten von hinreichend ähnlicher Schwere sind. Eine geschwächte Atemmuskulatur ist eine häufige Konsequenz der SMA und tritt bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) sekundär zur neuromuskulären Schwäche auf. Pulmonale Erkrankungen sind die Hauptursache für eine erhöhte Mortalität und Morbidität der Patientinnen und Patienten [17]. Daher werden die beiden Komponenten (dauerhafte Beatmung, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

Morbidität

Erreichen motorischer Meilensteine

Der pU legt zur Motorik Ergebnisse für die HINE-Subskala 2 sowie für den Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) vor.

HINE

Der HINE wurde zur neurologischen Routineuntersuchung bei Säuglingen und Kindern im Alter zwischen 2 und 24 Monaten entwickelt. Er besteht aus 3 Subskalen: (1) neurologische Untersuchung (Haltung, Hirnnervenfunktion, Reflexe, Tonus, Bewegungen), (2) Beurteilung der motorischen Entwicklung (bewusstes Greifen, Strampeln, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen) und (3) Beurteilung des Verhaltens (Bewusstsein, soziale Orientierung und emotionaler Zustand).

Im Dossier des pU liegen keine Angaben zur Validierung des Instruments in Kindern mit SMA vor. Die Relevanz der Subskalen 1 und 3 kann aufgrund der fehlenden Angaben zur Validierung in Patientinnen und Patienten mit SMA daher nicht abschließend beurteilt werden. Die Subskala 2 des HINE bildet allerdings die Meilensteine in der Entwicklung (bewusstes Greifen, Strampeln, Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen und Gehen) in Analogie zu den Meilensteinen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ab und ist in Bezug auf das Erreichen motorischer Meilensteine augenscheinlich valide. Die HINE-Subskala 2 wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der pU zieht ebenfalls nur die Daten der Subskala 2 für die Ableitung des Zusatznutzens heran und stellt die Ergebnisse der Subskalen 1 und 3 nicht in Modul 4 A.1 dar.

Für die Subskala 2 legt der pU Auswertungen in Form von Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen in Form von der Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen. Die Definition der Gesamtscore-Responder in der Studie ENDEAR basiert auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2, die jeweils anhand von Skalen von 3 bis 5 möglichen Entwicklungsstufen gemessen werden. Das bewusste Greifen wird in der vorgelegten Auswertung nicht berücksichtigt. Gemäß pU wird ein Gesamtscore von maximal 26 Punkten gebildet. Der Gesamtscore ist umso höher, je mehr motorische Meilensteine erreicht werden. Weitere Angaben zur Interpretation des Gesamtscores liegen nicht vor.

Als Gesamtscore-Responder wurden Kinder gewertet, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Verbesserung um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des Höchstwerts (Zehen berühren) in der Kategorie „Strampeln“ oder Verbesserung um mindestens 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen

und

- mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).

Verstorbene Kinder sowie Studienabbrecher wurden als Non-Responder gewertet.

Das präspezifizierte Responsekriterium ist vor dem Hintergrund, dass bei Kindern mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) jegliche Verbesserung in Form des Erreichens eines motorischen Meilensteins patientenrelevant ist und insbesondere im Zusammenhang mit den niedrigen Ausgangswerten in der untersuchten Patientenpopulation der Studie ENDEAR, augenscheinlich. Der pU legt im Dossier zwar keine Ergebnisse der Responderanalysen zu den einzelnen Meilensteinen vor. Die Ergebnisse der Gesamtscore-Responder-Auswertungen können jedoch in Kombination mit den öffentlich zugänglichen Ergebnissen zu den einzelnen motorischen Meilensteinkategorien [24] interpretiert werden. Diese zeigen, dass sich Verbesserungen bei den einzelnen motorischen Meilensteinen mit Ausnahme 1 Kindes mit Scheinbehandlung ausschließlich bei Kindern mit einer Nusinersenbehandlung zeigen. Auch die vom pU im Dossier vorgelegten Mittelwertdifferenzen bestätigen die Effekte der Responderanalysen (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

CHOP INTEND

Der CHOP INTEND ist ebenfalls ein Instrument zur Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit. Er wurde für SMA Typ 1 Patientinnen und Patienten entwickelt und besteht aus 16 Domänen, die jeweils mit einem Wert von 0 (nicht funktional) bis 4 (voll funktional) bewertet werden. Es ergibt sich ein Gesamtwert von 0-64 Punkten, wobei höhere Werte einer besseren motorischen Funktionsfähigkeit entsprechen.

Der pU legt im Dossier Ergebnisse in Form von Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen vor. Das prä-definierte Responsekriterium (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) ist aufgrund der höheren Komplexität der Skala des CHOP INTEND im Vergleich zum HINE-Subskala 2 nicht augenscheinlich. Die Ergebnisse sind daher nicht verwertbar.

Vorgehen in der Nutzenbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der HINE-Subskala 2 herangezogen, da im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere die motorische Entwicklung in Bezug auf das Erreichen motorischer Meilensteine ein wichtiges Therapieziel darstellt und diese durch die HINE-Subskala 2 abgebildet werden. Der CHOP INTEND bildet

dagegen die motorische Funktionsfähigkeit ab. Die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND werden nicht dargestellt, sie weisen jedoch in dieselbe Richtung wie die herangezogenen Ergebnisse der HINE-Subskala 2 (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden in großem Umfang Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Systemorganklasse [SOC] Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Ergebnisse zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind daher nicht verwertbar.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamüberleben	Tod oder dauerhafte Beatmung ^a	Erreichen motorischer Meilensteine (HINE - Subskala 2)	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
ENDEAR	N	N	N	N	N	– ^c	– ^d	– ^d	– ^e
<p>a. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Zeit bis Tod und Zeit bis zur dauerhaften Beatmung (definiert als Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie); zur Definition akuter reversibler Ereignisse siehe Abschnitt 2.3.2.3</p> <p>b. Zusammenfassung aus SUEs, die in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden.</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>BSC: Best supportive Care; H: hoch; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Tod oder dauerhafte Beatmung, Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE Subskala 2 und schwerwiegenden respiratorischen Ereignissen in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU als niedrig eingestuft.

Bei der Erfassung der SUEs und den Abbrüchen wegen UEs wurden zu einem großen Teil Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Ergebnisse zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind daher nicht verwertbar und es wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Der pU geht für die Ergebnisse beider Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nusinersen + BSC mit Scheinintervention + BSC bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulative Verteilungsfunktionen zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, in Anhang B.1 dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.2.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen über die Zeit bis zum 1. Ereignis herangezogen, sofern nicht anders angegeben.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen + BSC		Scheinintervention + BSC		Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ENDEAR					
Mortalität					
Gesamtüberleben	80	n. e. 13 (16)	41	n. e. [23,1; n. b.] 16 (39)	0,37 [0,18; 0,77]; 0,008
Morbidität					
Tod oder dauerhafte Beatmung ^b	80	n. e. [36,3; n. b.] 31 (39)	41	22,6 [13,6; 31,3] 28 (68)	0,53 [0,32; 0,89]; 0,017
Dauerhafte Beatmung	80	n. e. 18 (22)	41	n. e. [22,6; n. b.] 13 (32)	0,66 [0,32; 1,37]; 0,269
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE - Subskala 2) ^c	80	26,1 [25,1; 29,1] 49 (61)	41	n. e. 8 (20)	3,22 [1,50; 6,90]; 0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	80	2,40 [1,3; 3,1] 77 (96)	41	1,6 [0,9; 3,1] 40 (98)	–
SUEs	keine verwertbaren Daten ^d				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d				
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Regression mit Behandlung und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variablen</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie; zur Definition akuter reversibler Ereignisse siehe Fließtext</p> <p>c. prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) Verbesserung um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des Höchstwerts (Zehen berühren) in der Kategorie „Strampeln“ oder Verbesserung um mindestens 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen und (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).</p> <p>d. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (siehe Abschnitt 2.3.2.2)</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen + BSC		Scheinintervention + BSC		Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, dichotom), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen + BSC		Scheinintervention + BSC		Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] Anzahl Ereignisse	
ENDEAR					
Morbidität					
schwerwiegende respiratorische Ereignisse ^b	80	4,41 [3,43; 5,66] 238	41	5,43 [3,80; 7,77] 117	0,81 [0,53; 1,25]; 0,346
a. Negativ-Binomialregression mit Behandlung, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variable					
b. Zusammenfassung aus SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden.					
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens beschreibt der pU im Dossier den Zusatznutzen zunächst getrennt für die Ergebnisse der Studie ENDEAR sowie unterstützend für die Ergebnisse der

beiden Metaanalysen aus den Studien ENDEAR und EMBRACE (siehe Abschnitt 2.3.1). Er trifft dann eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der gesamten Datenlage. Die Metaanalysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.1.1). Der Abgleich mit den Angaben des pU erfolgt an dieser Stelle ausschließlich für die Ergebnisse der Studie ENDEAR.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≤ 12 Wochen bei Symptombeginn ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter von > 12 Wochen bei Symptombeginn ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die vorliegende Effektmodifikation bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Der pU leitet basierend auf der Ereigniszeitanalyse für die Gesamtpopulation einen erheblichen Zusatznutzen für Nusinersen ab. Der pU äußert sich nicht zur Aussagesicherheit, leitet für diesen Endpunkt aber ein niedriges Verzerrungspotenzial ab.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung

Operationalisierung

Angaben zur Operationalisierung des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung finden sich in Abschnitt 2.3.2.1. Für den kombinierten Endpunkt werden die Ergebnisse zur Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung herangezogen.

Ergebnis

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nusinersen + BSC. Allerdings liegen für diesen Endpunkt Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor. Diese sind für den kombinierten Endpunkt nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Bei der Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die im kombinierten Endpunkt enthaltenen Komponenten (Gesamtüberleben und dauerhafte Beatmung) separat berücksichtigt.

Dauerhafte Beatmung

Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen aber Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor. Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung wird in der vorliegenden Datenkonstellation die Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer > 12 Wochen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Effektmodifikationen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Der pU leitet für die Endpunktkategorie Morbidität (Beatmung) einen Zusatznutzen von Nusinersen für die Gesamtpopulation über verschiedene Operationalisierungen ab. Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung beansprucht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Über die Operationalisierung Zeit bis zur dauerhaften Beatmung leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2)

Operationalisierung

Das Erreichen motorischer Meilensteine wurde über die HINE-Subskala 2 erhoben. Es werden die in Abschnitt 2.3.2.1 beschriebenen Responderanalysen in Form von Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum 1. Ereignis) herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer > 12 Wochen ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Effektmodifikationen bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Morbidität (Motorik) weitere Auswertungen heranzieht. Auf Basis der Responderanalysen (Zeit bis zum 1. Ereignis) der HINE-Subskala 2 leitet er einen erheblichen

Zusatznutzen ab. Der pU äußert sich nicht zur Aussagesicherheit, leitet für diesen Endpunkt aber ein niedriges Verzerrungspotenzial ab.

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Operationalisierung

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse waren in der Studie ENDEAR definiert als SUEs, die in die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden. Es wird die adjustierte Ereignisrate herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ENDEAR nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erfassung der SUEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie ENDEAR Ereignisse der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) miterfasst (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs nicht verwertbar sind. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU nicht überein, der auf Basis der Studie ENDEAR für den Endpunkt SUEs einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nusinersen und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich / weiblich)

- Krankheitsschwere (Alter bei Symptombeginn \leq 12 Wochen / $>$ 12 Wochen)
- Krankheitsdauer (\leq 12 Wochen / $>$ 12 Wochen)

Subgruppenanalysen liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte vor.

Das post hoc definierte Subgruppenmerkmal Alter bei 1. Dosis wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet, da dieses Merkmal eine nicht interpretierbare Mischung der bereits betrachteten Subgruppenmerkmale zur Krankheitsschwere und Krankheitsdauer darstellt.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nusinersen + BSC		Scheinintervention + BSC		Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
ENDEAR						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Alter bei Symptombeginn						
≤ 12 Wochen	72	n. e. 10 (14)	32	n. e. [13,6; n. b.] 14 (44)	0,26 [0,12; 0,59]	0,001
> 12 Wochen	8	30,6 [0,9; n. b.] 3 (38)	9	n. e. [23,1; n. b.] 2 (22)	3,28 [0,50; 21,37]	0,215
Gesamt ^b					Interaktion:	0,021
Morbidität						
Tod oder dauerhafte Beatmung						
Geschlecht						
männlich	37	36,3 [10,0; n. b.] 18 (49)	17	33,6 [13,1; n. b.] 9 (53)	0,98 [0,44; 2,18]	0,957
weiblich	43	n. e. [n. b.; 39,1] 13 (30)	24	19,0 [n. b.; 11,3] 19 (79)	0,31 [0,15; 0,64]	0,002
Gesamt ^b					Interaktion:	0,028
Krankheitsdauer						
≤ 12 Wochen	34	n. e. 6 (18)	18	25,4 [13,1; 40,3] 12 (67)	0,16 [0,06; 0,44]	< 0,001
> 12 Wochen	46	30,6 [12,0; n. b.] 25 (54)	23	19,1 [12,1; 27,1] 16 (70)	0,82 [0,43; 1,55]	0,535
Gesamt ^b					Interaktion:	0,003
Dauerhafte Beatmung						
Geschlecht						
männlich	37	n. e. [29,0; n. b.] 11 (30)	17	n. e. [25,4; n. b.] 2 (12)	2,62 [0,58; 11,89]	0,211
weiblich	43	n. e. 7 (16)	24	24,3 [15,1; n. b.] 11 (46)	0,23 [0,09; 0,63]	0,004
Gesamt ^b					Interaktion:	0,005

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nusinersen + BSC		Scheinintervention + BSC		Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Krankheitsdauer						
≤ 12 Wochen	34	n. e. 3 (9)	18	n. e. [15,0; n. b.] 6 (33)	0,12 [0,03; 0,52]	0,005
> 12 Wochen	46	n. e. [36,3; n. b.] 15 (33)	23	27,1 [19,1; n. b.] 7 (30)	1,17 [0,47; 2,89]	0,739
Gesamt ^b					Interaktion:	0,002
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE - Subskala 2)						
Krankheitsdauer						
≤ 12 Wochen	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)	18	n. e. 2 (11)	9,03 [2,09; 39,04]	0,003
> 12 Wochen	46	43,1 [25,1; 57,1] 22 (48)	23	n. e. [10,1; n. b.] 6 (26)	1,53 [0,62; 3,78]	0,362
Gesamt ^b					Interaktion:	0,004
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Regression mit Behandlung und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variablen</p> <p>b. Bei Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte für den Interaktionstest mit einer Cox-Regression mit dem R-Paket „survival“ und den R-Funktionen „coxph“ und „Surv“ berechnet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Symptombeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie für den im kombinierten Endpunkt enthaltenen Endpunkt dauerhafte Beatmung liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor.

Beide Effektmodifikationen im kombinierten Endpunkt sind dabei auf die Effektmodifikationen im enthaltenen Endpunkt dauerhafte Beatmung zurückzuführen. Vor diesem Hintergrund sind die Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt nicht sinnvoll interpretierbar. Bei der Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Komponente dauerhafte Beatmung berücksichtigt (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.3.3.1). Die Komponente Tod ist durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgedeckt.

Dauerhafte Beatmung

Für den Endpunkt dauerhafte Beatmung liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Krankheitsdauer vor. Die Gesamtheit der Effektmodifikationen ist ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar.

Die SMA ist durch eine fortschreitende Degeneration der Motoneuronen gekennzeichnet und führt zu Muskelschwund und Muskelschwäche. Im Laufe der Erkrankung kann es daher dazu kommen, dass erreichte motorische Fähigkeiten wieder verloren gehen. Auch die Atemmuskulatur wird mit fortschreitender Erkrankung immer weiter beeinträchtigt, sodass bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) irgendwann eine künstliche Beatmung notwendig wird [17,25]. Die Krankheitsdauer spielt somit für den Verlauf der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Eine Effektmodifikation durch die Krankheitsdauer besteht auch für den Endpunkt zum Erreichen motorischer Meilensteine. Die Effektmodifikation durch das Geschlecht liegt dagegen ausschließlich für den Endpunkt dauerhafte Beatmung vor. Daher wird im Folgenden nur das Subgruppenmerkmal zur Krankheitsdauer betrachtet (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.3.3.1).

Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt dauerhafte Beatmung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten für den Endpunkt dauerhafte Beatmung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2)

Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die HINE-Subskala 2, liegen Effektmodifikationen durch das Merkmal Krankheitsdauer vor.

Für das Merkmal Krankheitsdauer zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer > 12 Wochen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)

Der Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die HINE-Subskala 2, wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies ist darin begründet, dass die von der Fragestellung 1 umfasste Patientenpopulation mit frühem SMA-Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) bezüglich der motorischen Entwicklung grundsätzlich schwer beeinträchtigt ist. Dies zeigt sich auch daran, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn entgegen einer normalen motorischen Entwicklung ihrem Alter entsprechend noch nahezu keine motorischen Meilensteine erreicht hatten (mittlere Werte der HINE-Subskala 2 zu

Studienbeginn [ohne das Item bewusstes Greifen]: 0,58 im Nusinersen-Arm vs. 0,79 im BSC-Arm). Auf Basis dieser Informationen zur motorischen Funktion zu Studienbeginn ist davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt eine schwerwiegende / schwere Einschränkung in Bezug auf die motorische Entwicklung aufwies.

Der pU äußert sich zwar nicht explizit zur Zuordnung zu einer Endpunktkategorie für den vorliegenden Endpunkt, auf Basis der Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens durch den pU ergibt sich allerdings implizit, dass der pU den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine ebenfalls der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Studie ENDEAR: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nusinersen vs. BSC mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen	n. e. vs. n. e. HR: 0,26 [0,12; 0,59]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
> 12 Wochen	30,6 vs. n. e. HR: 3,28 [0,50; 21,37]; p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Dauerhafte Beatmung		
Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,03; 0,52]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
> 12 Wochen	n. e. vs. 27,1 Monate HR: 1,17 [0,47; 2,89]; p = 0,739	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)		
Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen	25,3 Monate vs. n. e. HR: 9,03 [2,09; 39,04]; HR: 0,11 [0,03; 0,48] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
> 12 Wochen	43,1 Monate vs. n. e. HR: 1,53 [0,62; 3,78]; p = 0,362	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwerwiegende respiratorische Ereignisse	Rate: 4,41 vs. 5,43 ^d Rate Ratio: 0,81 [0,53; 1,25]; p = 0,35	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben		

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Studie ENDEAR: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nusinersen vs. BSC mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisrate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Adjustierte jährliche Rate aus einer Negativ-Binomialregression mit Behandlung, Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Studienbeginn als unabhängige Variable</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nusinersen im Vergleich zu BSC, Studie ENDEAR

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben (Mortalität) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter bei Symptombeginn (≤ 12 Wochen) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Morbidität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauerhafte Beatmung <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Erreichen motorischer Meilensteine (HINE- Subskala 2) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine verwertbaren Daten zu SUEs und Abbruch wegen UEs vorhanden 	
Es liegen nur Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) und 2 SMN2 Genkopien vor.	
BSC: Best supportive Care; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination – Subskala 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien positive Effekte ausschließlich für Subgruppen. So zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 12 Wochen beim Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen liegt bei den Endpunkten dauerhafte Beatmung und Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die HINE-Subskala 2 jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen aufgrund der Erfassung von Ereignissen der Grunderkrankung bzw. von Ereignissen, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden ist auf Basis der häufigen UEs, häufigen SUEs und häufigen Abbrüchen wegen UEs jedoch möglich. Dadurch werden die erheblichen Effekte von Nusinersen im Vergleich zu BSC nicht infrage gestellt. Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ENDEAR nicht erhoben.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen dem Subgruppenmerkmal Alter bei Symptombeginn beim Endpunkt Gesamtüberleben und dem Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer bei den Endpunkten Erreichen motorischer Meilensteine

und dauerhafte Beatmung lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht abschließend interpretieren. Insgesamt zeigt sich jedoch durch die Behandlung mit Nusinersen ein Überlebensvorteil unabhängig von der Krankheitsdauer, aber nur bei schwer erkrankten Patientinnen und Patienten, also jenen mit frühem Symptombeginn (Alter ≤ 12 Wochen; je früher die Symptome einsetzen, desto schlechter die Prognose [17,25,27]). Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Erreichen motorischer Meilensteine unabhängig vom Alter bei Symptombeginn (also der Schwere der Erkrankung), aber nur bei frühem Behandlungsbeginn mit Nusinersen (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation unter inhaltlicher Berücksichtigung der Subgruppenergebnisse in Bezug auf die Behandlung mit Nusinersen (siehe unten).

Für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE – Subskala 2 zeigt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC. Informationen dazu, ob es sich dabei um eine dauerhafte Verbesserung handelt, wurden vom pU nicht vorgelegt. Dies kann auch aus den Daten der Studie ENDEAR nicht abgeleitet werden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR (siehe Abschnitt 2.3.1.2) zeigt sich jedoch, dass die Verbesserung beim Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine bis Tag 578 (ca. 1,5 Jahre) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussage getroffen werden. Insgesamt stellen die Langzeitdaten der Studie SHINE-ENDEAR die Ergebnisse der Studie ENDEAR in Bezug auf die Wirksamkeit nicht infrage (siehe Anhang B.3). Eine Aussage zur Langzeitsicherheit von Nusinersen kann basierend auf den Ergebnissen der Studie SHINE-ENDEAR nicht getroffen werden, da alle Patientinnen und Patienten mit Nusinersen behandelt wurden.

Um einen Vorteil beim Gesamtüberleben zu erreichen ist es wichtig, dass insbesondere die Patientinnen und Patienten mit Typ 1 SMA, die einen frühen Symptombeginn (Alter ≤ 12 Wochen) haben, mit Nusinersen behandelt werden. Um einen Vorteil bei der Symptomatik (Erreichen motorischer Meilensteine und dauerhafte Beatmung) zu erreichen ist es darüber hinaus wichtig, dass die Behandlung mit Nusinersen früh nach Symptombeginn initiiert wird.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Zu Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und einer anderen Anzahl als 2 SMN2-Genkopien, die ebenfalls von Fragestellung 1 umfasst sind, liegen keine Daten vor.

Diese Einschätzung stimmt grundsätzlich mit der des pU überein, der für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) ebenfalls einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nusinersen (Stand zum 16.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nusinersen (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Registerstudien / Vergleich einzelner Arme zu SMA (letzte Suche am 16.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Registerstudien zu SMA (letzte Suche am 26.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Registerstudien / Vergleich einzelner Arme zu SMA (letzte Suche am 26.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nusinersen (letzte Suche am 11.12.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine zusätzliche relevante Studie für den direkten Vergleich, den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien und die Registerauswertung zu Nusinersen identifiziert.

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU zum einen die beiden direkt vergleichenden RCT CHERISH und EMBRACE, zum anderen die 1-armigen Studien CS12 und Montes 2018. Darüber hinaus legt der pU zu Fragestellung 2 eine Registerauswertung aus 3 verschiedenen Registern (SMARtCARE, ISMAR, CuidAME) vor.

Die vom pU vorgelegten Studien bzw. Auswertungen sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung 2 abzuleiten. Dies gilt auch für die prinzipiell geeignete RCT EMBRACE, da die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie ungeeignet sind. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten begründet.

2.4.1.1 Direkter Vergleich auf Basis von RCTs

Der pU schließt für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4) die beiden RCTs ISIS 396443-CS4 (im Folgenden als Studie CHERISH

bezeichnet) [28-30] und EMBRACE in seinen Studienpool ein. Für die Studie CHERISH legt er Ergebnisse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Teilpopulationen vor, die entsprechend seiner Einschätzung eine SMA Typ 2 bzw. Typ 3 haben. Zudem legt er Ergebnisse zu 3 Metanalysen vor, in die je nach Operationalisierung der Patientenpopulation einzelne Patientinnen und Patienten aus den Studien CHERISH und EMBRACE eingehen. Entgegen der Einschätzung des pU sind die Studie CHERISH, die Metaanalysen unter Einschluss der Studie CHERISH sowie die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie EMBRACE nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

2.4.1.1.1 Studie CHERISH

Bei der Studie CHERISH handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, die in 24 Zentren in Europa, Asien und Nordamerika durchgeführt wurde. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention. Hinsichtlich der Gruppenzuteilung waren alle Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern und das behandelnde Studienpersonal verblindet. Für die Gabe der Studienmedikation wurde speziell dafür vorgesehenes Studienpersonal eingesetzt. Dieses war nicht verblindet. Die Behandlung fand in einem separaten Raum zur Sicherstellung der Verblindung in Abwesenheit von Eltern und des behandelnden Studienpersonals statt. Studienpersonal, welches Entscheidungen in Bezug auf die Notwendigkeit von Beatmung und der Durchführung von Wirksamkeitsbewertungen traf, war stets verblindet. Neben der Studienbehandlung sollten jeweils supportive Maßnahmen nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals eingesetzt werden.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 2 bis 12 Jahren zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten bezüglich der motorischen Funktion zu Studienbeginn einen Wert der Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSSE) zwischen 10 und 54 aufweisen. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten frei sitzen können, aber darüber hinaus nie in der Lage gewesen sein, frei zu gehen. Gemäß dieses Kriteriums wurden in die Studie CHERISH ausschließlich Patientinnen und Patienten mit SMA vom Typ 2 eingeschlossen [3,4,31].

Patientinnen und Patienten mit schweren Beeinträchtigungen wie Ateminsuffizienz (definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht invasiven Beatmung für > 6 Stunden während eines 24-Stunden-Zeitraums), der medizinischen Notwendigkeit einer Magensonde (wenn ein Großteil der Nahrungsaufnahme hierüber erfolgt) und schweren Kontrakturen oder schwerer Skoliose zu Studienbeginn waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 126 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 84) oder mit der Scheinintervention (N = 42) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war das Alter bei Studienbeginn (< 6 Jahre vs. ≥ 6 Jahre).

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung in der motorischen Funktion gemessen über den HFMSE im Vergleich zu Baseline. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu UEs.

Die geplante Studiendauer betrug ca. 15 Monate. Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen nach einer präspezifizierten Interimsanalyse (31.08.2016) vorzeitig beendet. Der finale Datenschnitt der Studie erfolgte am 03.03.2017. Nach dem letzten Studienbesuch (20.02.2017) bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Die Daten der Langzeitstudie SHINE mit Patientinnen und Patienten, die aus der Studie CHERISH in die Studie SHINE übergangen (SHINE-CHERISH), legt der pU in Modul 4 A.4 für den Vergleich einer frühen versus einer späten Nusinersengabe vor (siehe Tabelle 6). Da die Studie CHERISH nicht für die vorliegende Fragestellung herangezogen wird (zur Begründung siehe unten), werden auch die Langzeitdaten der SHINE-CHERISH nicht weiter betrachtet.

Tabellen zur weiteren Charakterisierung der Studie CHERISH finden sich in Anhang C.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht gewährleistet

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vom G-BA werden dabei Maßnahmen wie Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog und eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten sofern dies erforderlich ist, genannt.

Im Gegensatz zur Studie ENDEAR, in der bereits über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie konkrete Vorgaben für eine BSC definiert wurden (siehe Abschnitt 2.3.1.2), finden sich in den Studienunterlagen der Studie CHERISH keine konkreten Vorgaben zur Anwendung von supportiven Therapien z. B. in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich, zu Impfungen oder zur Physiotherapie. Auch macht der pU im Dossier keine Angaben dazu, in welchem Umfang in der Studie CHERISH eine Versorgung mit supportiven Therapien erfolgte und ob diese in beiden Behandlungsarmen vergleichbar waren, obgleich die Erhebung solcher Daten in der Studie geplant war. Gemäß Studienprotokoll der Studie CHERISH konnten die beteiligten Ärztinnen und Ärzte zwar grundsätzlich nach eigenem Ermessen Begleitmedikationen und –behandlungen einsetzen, um eine adäquate unterstützende Versorgung zu gewährleisten. Diese Angaben sind allerdings nicht ausreichend, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die Versorgungsstandards in Deutschland von denen anderer Länder im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich unterscheiden [32].

Behandlung mit Nusinersen ist nicht zulassungskonform

In der Studie CHERISH erfolgte die Behandlung zwar in einer der Fachinformation entsprechenden Dosis von 12 mg Nusinersen pro Anwendung als intrathekale Bolusinjektion

[21]. Abweichend von der Fachinformation, die eine Behandlung mit 4 Aufsättigungsdosen (Tag 0, 14, 28 und 63) und nachfolgenden Erhaltungsdosen alle 4 Monate vorsieht, wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie CHERISH an den Studientagen 1, 29 und 85 (Aufsättigung) sowie an Tag 274 (Erhaltung) mit Nusinersen behandelt. Dabei entspricht Tag 0 in der Fachinformation dem Tag 1 in der Studie. Die Patientinnen und Patienten erhielten im Studienverlauf demnach entgegen der Fachinformation lediglich 3 statt 4 Aufsättigungsdosen und nur 1 Erhaltungsdosis nach 6 Monaten statt 2 Erhaltungsdosen nach jeweils 4 Monaten.

Der pU begründet die Abweichung von der Fachinformation im Dossier analog zu Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Diese Argumentation des pU bezieht sich allerdings lediglich auf die von der Fachinformation abweichende Dosierung in der Studie ENDEAR und nicht auf die abweichenden Dosierungsintervalle in der Studie CHERISH. Die Patientinnen und Patienten in der Studie CHERISH erhielten insgesamt lediglich 4 Dosen Nusinersen statt 6 Dosen. Dadurch können die in der Studie CHERISH aufgetretenen Nebenwirkungen – insbesondere durch die intrathekale Applikation verursachten Nebenwirkungen – nicht sinnvoll in Bezug auf eine zulassungskonforme Anwendung interpretiert werden.

Zusammenfassung

Die Studie CHERISH wird aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung von BSC gemäß dem Versorgungsstandard in Deutschland nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine weitere Einschränkung der Studie stellt die nicht zulassungskonforme Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Nusinersen dar, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu UEs einschränkt.

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studie CHERISH werden in Anhang C ergänzend dargestellt.

2.4.1.1.2 Metaanalysen der Studien CHERISH und EMBRACE

Der pU legt in Modul 4 A 2 unterstützend zu den Ergebnissen der Studie CHERISH insgesamt 3 Metaanalysen der Studien CHERISH und EMBRACE vor:

- Metaanalyse 1: Gesamtpopulation der Studie CHERISH (N = 126) + Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACE, die ein Alter bei Symptombeginn > 6 Monate hatten sowie 3 bzw. 2 SMN2-Genkopien aufweisen (N = 8); gemäß pU ermöglicht diese Zusammenfassung eine höchstmögliche Homogenität der Patientenpopulation
- Metaanalyse 2: Patientinnen und Patienten mit gemäß Einschätzung des pU SMA Typ 2 aus der Studie CHERISH (N = 106) + Patientinnen und Patienten aus der Studie EMBRACE, die ein Alter bei Symptombeginn > 6 Monate hatten sowie 3 bzw. 2 SMN2-Genkopien aufweisen (N = 8)
- Metaanalyse 3: Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 SMN2-Genkopien aus der Studie CHERISH (N = 114) und der Studie EMBRACE (N = 13)

Da die Studie CHERISH auf Basis der vorliegenden Angaben nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet ist (siehe oben), sind folglich auch die vom pU vorgelegten metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien CHERISH und EMBRACE nicht relevant.

Unabhängig davon wäre eine Zusammenfassung der Patientenpopulationen aus den beiden Studien CHERISH und EMBRACE aufgrund der Unterschiede in den Patientenpopulationen im Gegensatz zur Einschätzung des pU nicht sinnvoll. In die Studie CHERISH wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren zum Zeitpunkt des Studienbeginns und einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monaten eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten frei sitzen können, aber nie in der Lage gewesen sein, frei zu gehen. Die mediane Erkrankungsdauer in Bezug auf Diagnosestellung betrug 26,0 Monate (Scheininterventionsarm) bzw. 27,8 Monate (Nusinersen-Arm). In die Studie EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≤ 18 Monaten zu Studienbeginn und einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monaten eingeschlossen. Angaben zu bisher erreichten motorischen Meilensteinen liegen für die Studienpopulation nicht vor. Die mediane Erkrankungsdauer in Bezug auf die Diagnosestellung betrug für Patientinnen und Patienten mit Typ 2 SMA der Studie EMBRACE 13 Monate in beiden Studienarmen.

Die vom pU in Modul 4 A 2 dargestellten metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien CHERISH und EMBRACE werden daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen.

2.4.1.1.3 Studie EMBRACE

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Studie EMBRACE sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 grundsätzlich relevant, da sie den Fragestellungen entsprechende relevante Teilpopulationen untersucht und die Behandlung mit Nusinersen bzw. BSC in dieser Studie jeweils angemessen ist. Eine Beschreibung der Studie EMBRACE findet sich in Abschnitt 2.3.1.1. Tabellen zur weiteren Charakterisierung der Studie und der Patientenpopulation sind in Anhang A dargestellt.

Die für die vorliegende Fragestellung 2 grundsätzlich relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn vom SMA-Typ 2 umfasst 5 bzw. 3 Patientinnen und Patienten im Nusinersen-Arm bzw. im Scheininterventionsarm. Für diese Teilpopulation fehlt im Dossier des pU jedoch eine adäquate Ergebnisaufbereitung. Die Ergebnisse liegen in Modul 4 A 2 lediglich im Rahmen der Metaanalysen mit der Studie CHERISH (siehe Abschnitt 2.4.1.1.2) und nur in Form von Forest Plots vor. Zudem ist die Ergebnisdarstellung selektiv und relevante Ergebnisse der Teilpopulation werden nicht dargestellt (z. B. der Endpunkt dauerhafte Beatmung).

Insgesamt liegen für die grundsätzlich relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn vom SMA Typ 2 aus der Studie EMBRACE daher keine geeigneten Daten vor.

2.4.1.2 Weitere Untersuchungen

Der pU legt als weitere Untersuchungen zum einen eine Registerauswertung zu Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 und Typ 4 vor, zum anderen einen Vergleich einzelner Arme publizierter Studien. Diese weiteren Untersuchungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, was nachfolgend begründet wird.

2.4.1.2.1 Registerauswertung (SMA Typ 3 und Typ 4)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 und Typ 4 sowie für erwachsene Patientinnen und Patienten unabhängig vom SMA-Typ Auswertungen aus 3 Registerquellen vor. Diese sind das Register SMArtCARE im deutschsprachigen Raum [33,34], das spanische Register CuidAME (<http://www.registro-cuidame.org>; keine öffentliche Quellenangabe des pU) sowie der italienische Teil des Registers ISMAR, eines länderübergreifenden Registers aus Italien, Großbritannien und den USA [35,36]. Alle 3 Register wurden oder werden vom pU finanziell unterstützt.

Das SMArtCARE-Register ist aus einer gemeinsamen Initiative von Neurologen, Neuropädiatern und Patientenorganisationen im deutschsprachigen Raum entstanden. Ziel des SMArtCARE-Registers ist es, Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA standardisiert zu erfassen [33]. Das SMArtCARE-Register wurde im Zuge der Zulassung von Nusinersen gegründet. Erfasst werden sollen nicht nur mit Nusinersen behandelte Patientinnen und Patienten, sondern allgemein Patientinnen und Patienten mit SMA. Für das SMArtCARE-Register liegt zwar kein öffentliches Registerprotokoll vor. Das Register wurde jedoch im Zuge der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abepravovec analysiert, und ausführliche Informationen zum Register liegen daher u. a. im zugehörigen Rapid Report A20-61 vor [37].

ISMAR ist ein internationales Register, das aus einer Initiative eines internationalen Konsortiums für spinale Muskelatrophie (iSMAC) in Italien, Großbritannien und USA entstanden ist. Ziel des ISMAR-Registers ist es, Daten aus der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit SMA standardisiert zu erfassen [35]. Für das ISMAR-Register liegt kein öffentliches Registerprotokoll vor.

Der pU zitiert in Modul 4 keine öffentliche Quelle für das CuidAME-Register. Auf der Website <http://www.registro-cuidame.org> ist jedoch das Registerprotokoll öffentlich verfügbar [38]. Gemäß Registerprotokoll dient das Register als Online-Plattform zur Erfassung longitudinaler Daten zu Patientinnen und Patienten mit SMA, um den natürlichen Verlauf der Erkrankung und Outcomes von Patientinnen und Patienten besser zu verstehen. Das CuidAME-Register ist Teil der SMArtCARE-Plattform, die auch für das SMArtCARE-Register verwendet wird.

Der pU legt einen Vergleich vor aus einerseits Daten zu 382 Patientinnen und Patienten, die mit Nusinersen behandelt werden (davon gemäß pU n = 375 mit SMA Typ 3 und n = 7 mit SMA Typ 4) und andererseits Daten zu 37 Patientinnen und Patienten ohne Behandlung mit

einer medikamentösen SMA-Therapie (davon gemäß pU n = 34 mit SMA Typ 3 und n = 3 mit SMA Typ 4). Diese Daten stammen aus dem deutschen Teil des Registers SMARtCARE, dem italienischen Teil des Registers ISMAR und dem spanischen Register CuidAME. Die Daten zur Vergleichsgruppe stammen dabei ausschließlich aus Italien und Spanien. Der pU beansprucht aus den vorgelegten Ergebnissen zu Endpunkten der Morbidität (HFMSE, Upper Limb Module Test [revised version] [RULM], 6-Minuten-Gehtest) und Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 sowie für erwachsene Patientinnen und Patienten unabhängig vom SMA-Typ einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Unabhängig von der Eignung der Register zur Durchführung einer aussagekräftigen Registerstudie sind die vom pU vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Versorgungskontext und Übertragbarkeit

Der pU schließt in seine Registereauswertung nicht alle vorliegenden Daten aus den 3 Registern ein. Er begründet dies teilweise mit dem Versorgungskontext im jeweiligen Erhebungsland (US-amerikanische Daten des ISMAR-Registers), teilweise mit der Datenverfügbarkeit (Daten des ISMAR-Registers aus Großbritannien, siehe unten).

Gemäß einer internationalen Analyse bestehen zwischen den verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und -Patienten [32]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheinen diese Unterschiede aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen multimodalen Therapieansätze besonders relevant. Zu nennen sind hier insbesondere Standards für und Verfügbarkeit von nicht medikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, sowie unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv). Insofern ist es grundsätzlich sinnvoll und nachvollziehbar, wenn Daten aus anderen Ländern mangels Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht berücksichtigt werden. Der pU begründet allerdings nicht, was einen unterschiedlichen Versorgungsstandard in den einzelnen Ländern ausmacht und welche Unterschiede sich im Vergleich zu Deutschland jeweils ergeben. Dadurch bleibt unklar, warum die Registerdaten aus Italien und Spanien verwendet, dagegen die US-amerikanischen nicht verwendet werden. Das diesbezügliche Vorgehen des pU ist innerhalb seines Dossiers überdies inkonsistent, da er zwar für die eigene Registereauswertung die US-amerikanischen Daten ausschließt, eine publizierte Analyse unter Einschluss der US-amerikanischen Daten hingegen unkommentiert heranzieht (siehe Abschnitt 2.4.1.2.2 [8]).

Für eine geeignete Registerstudie ist es notwendig, grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard, zu beschreiben. Bei erheblichen Unterschieden zwischen diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten

Registerdaten anderer Länder nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.

Datenverfügbarkeit

Der pU schließt Daten des ISMAR-Registers aus Großbritannien „aufgrund der Datenverfügbarkeit“ aus. Unabhängig von deren Relevanz für den deutschen Versorgungskontext ist diese mangelnde Datenverfügbarkeit weder näher begründet, noch ist nachvollziehbar, warum dem pU die Daten aus diesem von ihm finanziell unterstützten Register nicht mindestens in Form einer aggregierten Analyse (Registerstudie) vorliegen können.

Populationen zu Nusinersen und Vergleichsbehandlung nicht ausreichend ähnlich

Tabelle 19 zeigt die Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 in der Registerauswertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Populationen – Registerdaten: Nusinersen vs. Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie – Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen N^a = 375	Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie N^a = 34
Registerdaten SMArtCARE, ISMAR, CuidAME		
Register, n (%)		
SMArtCARE (Deutschland)	240 (64,0)	0 (0)
ISMAR (Teil Italien)	104 (27,7)	10 (29,4)
CuidAME (Spanien)	31 (8,3)	24 (70,6)
Alter zu Studienbeginn ^b [Jahren], Median [Min; Max] ^c	23 [1; 71] ^d	16 [4; 69] ^d
Alter zu letztem Follow-up [Jahren], Median [Min; Max]	24 [3; 72] ^d	16 [4; 70] ^d
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	56 / 44
Anzahl SMN2-Genkopien, n (%)		
1	2 (0,5)	0 (0)
2	30 (8,0)	4 (11,8)
3	125 (33,3)	15 (44,1)
4	146 (38,9)	11 (32,4)
> 4	9 (2,4)	0 (0)
unbekannt	63 (16,8)	4 (11,8)
Alter bei Diagnose	k. A.	k. A.
Alter bei Symptombeginn [Monate], Median [Min; Max]	33 [4; 278]	36 [12; 192]
Alter bei Symptombeginn, n (%)		
< 3 Jahre	192 (51,9)	k. A.
≥ 3 Jahre	178 (48,1)	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], Median [Min; Max]	17,3 [0,04; 67] ^d	12,7 [1,6; 63,9] ^d
Gehfähigkeit, n (%)		
voll gehfähig	216 (57,6)	25 (73,5)
nicht voll gehfähig	159 (42,4)	9 (26,5) ^d
Rollstuhl, n (%)		
ja	204 (54,4) ^d	6 (17,6) ^d
nein	159 (42,4) ^d	10 (29,4) ^d
unbekannt	12 (3,2) ^d	18 (52,9) ^d
Beatmung; n (%)		
nicht invasiv	24 (6,4)	2 (5,9)
invasiv	0 (0)	0 (0)
Skoliose, n (%) ^e		
ja	92 (24,5) ^d	0 (0)

Tabelle 19: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Populationen – Registerdaten: Nusinersen vs. Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie – Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen N ^a = 375	Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit einer medikamentösen SMA-Therapie N ^a = 34
nein	282 (75,2 ^d)	34 (100)
unbekannt	1 (0,3) ^d	0 (0)
HFMSE-Score zu Studienbeginn ^b , Median [Min; Max] ^f	39 [0; 66]	58 [24; 66]
RULM-Score zu Studienbeginn ^b , Median [Min; Max] ^g	32 [0; 37]	37 [k. A.; k. A.]
6-Minuten-Gehtest (in Meter) zu Studienbeginn ^b , Median [Min; Max] ^h	311 ⁱ [25; 697]	535 [280; 625]
Anzahl Dosen, MW (SD)	7,2 (2,7)	-
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Definition von Studienbeginn unklar</p> <p>c. entspricht Alter bei 1. Dosis in Nusinersen-Gruppe</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. In den Registern ISMAR und CuidAME wurden unter den Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe 40 Patientinnen und Patienten (ISMAR: n = 36 und CuidAME: n = 4) als „nicht behandelbar aufgrund von Skoliose“ in der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>f. Angaben bezogen auf Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (Nusinersen: n = 281 [75 %]; Vergleichsgruppe: n = 26 [76 %])</p> <p>g. Angaben bezogen auf Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (Nusinersen: n = 253 [67 %]; Vergleichsgruppe: n = 25 [74 %])</p> <p>h. Angaben bezogen auf Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (Nusinersen: n = 115 [31 %]; Vergleichsgruppe: n = 5 [15 %])</p> <p>i. korrigierte Angabe; vermutlich falsche Angabe im Dossier des pU</p> <p>HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich</p>		

Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 sind in der Vergleichsgruppe deutlich jünger mit entsprechend deutlich kürzerer Krankheitsdauer verglichen mit den mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 19). Darüber hinaus zeigt sich in der Vergleichsgruppe über alle vom pU vorgelegten Charakteristika zu Studienbeginn hinweg ein deutlich besserer motorischer Zustand (siehe Tabelle 19). Die Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe sind häufiger voll gehfähig, haben seltener einen Rollstuhl, können wesentlich länger gehen und haben wesentlich bessere motorische Fähigkeiten gemessen mittels den Skalen zur motorischen Funktion HFMSE und RULM. Durch die deutlich unterschiedliche Ausgangslage bezüglich der motorischen Fähigkeiten der beiden Gruppen ist die Möglichkeit einer potenziellen Verbesserung im Beobachtungsverlauf in der

Vergleichsgruppe verglichen mit der Gruppe der mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten stark eingeschränkt. So zeigen sich starke Deckeneffekte in der Vergleichsgruppe sowohl für den HFMSE als auch den RULM, deren Veränderung der pU als Endpunkte der motorischen Funktion heranzieht. Bei einem maximal möglichen Wert auf der HFMSE-Skala von 66 Punkten haben 50 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe bereits zu Studienbeginn mindestens 58 Punkte. Dagegen liegt der Median bei mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten bei 39 Punkten. Bei einem maximal möglichen Wert auf der RULM-Skala von 37 Punkten haben mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe bereits zu Studienbeginn den maximalen Wert erreicht. Dagegen liegt der Median bei mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten bei 32 Punkten (siehe Tabelle 19).

Unabhängig davon fehlt eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika inklusive der Behandlung der Patientinnen und Patienten nach Datenquelle (SMARCare, ISMAR und CuidAME).

Hoher Anteil fehlender Werte zu Studienbeginn

Für die vom pU herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Motorik (HFMSE, RULM und 6-Minuten-Gehtest) liegt bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vor. Der Anteil mit Daten zu Studienbeginn lag für den HFMSE, den RULM bzw. den 6-Minuten-Gehtest für die Patientinnen und Patienten mit Nusinersen-Behandlung bei 75 %, 67 % bzw. 31 %, in der Vergleichsgruppe bei 76 %, 74 % bzw. 15 % (siehe Tabelle 19). Gründe für die fehlenden Werte gibt der pU nicht an. Angaben zu fehlenden Werten im Verlauf der Beobachtung fehlen vollständig.

Weitere Anmerkungen zur Registereauswertung

Confounding

Der pU beschreibt, dass relevante Confounder gemäß der Literatur und zwei unabhängigen Experten ausgewählt wurden. Allerdings wurden zum einen nicht alle so identifizierten relevanten Confounder bei der Analyse berücksichtigt, zum anderen wurde ein weiterer nicht a priori identifizierter Confounder ergänzt. Es fehlt darüber hinaus jegliche Darlegung der Auswirkung der Confounder-Berücksichtigung in Form von Sensitivitätsanalysen, die die Robustheit der Ergebnisse überprüfen. Entsprechende Analysen sind bei der Beschreibung der Registereauswertung in Modul 4 A.2, Anhang 4 E beschrieben, Ergebnisse werden jedoch nicht dargestellt. Bei nur 34 Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ist darüber hinaus eine sinnhafte Adjustierung für 8 Variablen infrage zu stellen.

Beobachtungsdauer

Der pU legt eine Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten fest. Für Aussagen zum Zusatznutzen sind mindestens 12 Monate Beobachtungsdauer notwendig. Darüber hinaus fehlen Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer in den beiden Vergleichsgruppen. Der pU schätzt aus der Differenz des mittleren Alters bei letztem Follow-up und Alters bei

Studienbeginn innerhalb der Patientinnen und Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, eine mittlere Beobachtungsdauer von 18 Monaten ($n = 375$, SMA Typ 3). Bei diesem Vorgehen der Berechnung der Beobachtungsdauer (analog zum pU) läge die mittlere Beobachtungsdauer in der Vergleichsgruppe bei 8 Monaten ($n = 34$, SMA Typ 3). Somit ist die Vergleichsgruppe nicht nur bezüglich der Möglichkeit einer potenziellen Verbesserung im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Nusinersen behandelt werden, deutlich im Nachteil (siehe oben), sondern wird auch deutlich kürzer beobachtet.

2.4.1.2.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt neben der Registerauswertung einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor. Er verwendet hierfür Daten der 1-armigen Studie CS12 [25,39] zu Nusinersen und auf der Vergleichsseite Daten der Studie Montes 2018 [8]. Die Studie CS12 ist eine 1-armige Studie zu Nusinersen bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn. Die Studie Montes 2018 ist eine gemeinsame Analyse von 3 prospektiven natürlichen Verlaufsstudien in den USA, Italien und Großbritannien zu Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3. Ergebnisse liegen nur für einen Endpunkt (6-Minuten-Gehtest) vor.

Der pU beansprucht aus den vorgelegten Ergebnissen zum Endpunkt 6-Minuten-Gehtest einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3. Die vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA nicht geeignet. Dies ist wie folgt begründet:

- Patientinnen und Patienten der Studie CS12 mussten vor Studieneinschluss bereits alle Dosierungen der 1-armigen Studien CS2 (NCT01703988) oder CS10 (NCT01780246) zufriedenstellend mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil durchlaufen haben. Somit besteht die Studienpopulation der Studie CS12 aus einer selektiven Patientenpopulation, die bereits Nusinersen in den Vorstudien vertragen und nicht abgebrochen hat.
- Für den vorgelegten Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien wurden mittels Propensity Score-Matching nur 3 Confounder (Geschlecht, Alter zu Beobachtungsbeginn und Wert des 6-Minuten-Gehtest zu Beobachtungsbeginn) berücksichtigt. Die Confounder-Berücksichtigung ist unzureichend. Der pU beschreibt selbst bei der Auswertung der Registerdaten weitere Confounder, die auf Basis von Experten und Literaturrecherche als relevant in der Indikation erachtet werden.
- Für den vom pU vorgelegten Vergleich wurde der Versorgungskontext (neben der 1-armigen Studie CS12 wurden Daten aus USA, Italien und Großbritannien verwendet) nicht thematisiert. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU widersprüchlich, da er bei den vorgelegten Registerauswertungen (siehe Abschnitt 2.4.1.2.1) Daten aus den USA aufgrund von fehlender Übertragbarkeit als irrelevant, in der Auswertung unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien dagegen als relevant bewertet.

Von den n = 47 Patientinnen und Patienten der Studie CS12 und n = 73 Patientinnen und Patienten der Studie Montes 2018 gehen in die Auswertung nur 13 mittels Propensity-Score gematchte Paare (n = 26) ein. Der gewählte Matching-Vorgang war jedoch offensichtlich ungeeignet: Trotz Matchings nach Alter zu Beobachtungsbeginn anhand des arithmetischen Mittelwertes sind die in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Nusinersen bezüglich des Medians mehr als doppelt so alt verglichen mit Patienten und Patienten der natürlichen Verlaufsstudien (Median 11 vs. 4 Jahre).

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit spätem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4) vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4) keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nusinersen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Dabei unterscheidet er je nach vorliegenden Daten zwischen einem Hinweis (RCTs) oder Anhaltspunkt (u. a. Registereauswertung, Daten aus Langzeitstudie, Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien) für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.5 Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nusinersen (Stand zum 15.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nusinersen (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nusinersen (letzte Suche am 15.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nusinersen (letzte Suche am 11.12.2020)

Durch die Überprüfung wurden in Übereinstimmung mit dem pU keine direkt vergleichenden RCTs bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA zum Vergleich von Nusinersen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Der pU beschränkt seine Informationsbeschaffung für die vorliegende Fragestellung 3 auf Studien zu Nusinersen. Eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC führt der pU nicht durch. In seinen Einschlusskriterien für die Informationsbeschaffung zu Nusinersen gibt der pU an, Studien mit präsymptomatischen als auch „frühsymptomatischen“ Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. Unter den weiteren Untersuchungen identifiziert er hierdurch die 1-armige Studie 232SM201 (im Folgenden als Studie NURTURE bezeichnet) [40-42] bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie die RCT ENDEAR zum Vergleich von Nusinersen + BSC mit Scheinintervention + BSC bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (siehe Abschnitt 2.3).

Das Vorgehen des pU bei der Informationsbeschaffung zu Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht adäquat, da der pU für weitere Untersuchungen nicht nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat und darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings keine Konsequenz (siehe unten).

Der pU verwendet Daten zu Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn der Studie ENDEAR für einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme der Studien NURTURE und ENDEAR (siehe folgender Abschnitt 2.5.1.1).

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In der vorliegenden Datenkonstellation werden die Ergebnisse einer Teilpopulation der RCT ENDEAR zum Vergleich von Nusinersen + BSC mit einer Scheinintervention + BSC (siehe Abschnitt 2.3) herangezogen, um zu prüfen, ob diese Ergebnisse auf die Zielpopulation der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten übertragen werden können. Die relevante Teilpopulation der Studie ENDEAR umfasst Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen und 2 SMN2-Kopien. Die Prüfung der Übertragbarkeit wird unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie NURTURE vorgenommen (präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien).

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser zwar ebenfalls die Studien ENDEAR und NURTURE heranzieht, allerdings für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien.

Vom pU vorgelegte Daten

Der pU legt zu Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE mit Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und darüber hinaus einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme der Studie NURTURE bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit dem Scheininterventionsarm (nachfolgend als BSC-Arm bezeichnet) der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn vor. Die Studie ENDEAR ist in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben.

Die Studie NURTURE sowie der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Dies wird nachfolgend begründet. Zunächst wird die Studie NURTURE beschrieben.

Studie NURTURE

Tabelle 20 und Tabelle 21 beschreiben die Studie NURTURE.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studie NURTURE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NURTURE	offen, 1-armig	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis von 5q-assoziiertes SMA und: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keinen klinischen Anzeichen oder Symptome unmittelbar vor Studienbeginn oder vor 1. Dosis der Studienmedikation, die auf eine SMA hindeuten ▪ einem Alter von ≤ 6 Wochen bei der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ 2 oder 3 SMN2-Genkopien ▪ ulnares CMAP ≥ 1 mV 	Nusinersen + BSC ^b (N = 25) davon für die Übertragung von Evidenz herangezogene Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien: Nusinersen + BSC ^b (N = 15)	Studienbeginn: 21 Tage Behandlung: geplant 5 Jahre Nachbeobachtung: geplant 3 Monate	15 Studienzentren in Australien, Deutschland, Italien, Katar, Taiwan, Türkei, USA 05/2015–laufend Datenschnitte: 15.05.2018 ^c 29.03.2019 ^d	primär: Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung ^e sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Angabe aus IQWiG-Bericht S18-02 [24] c. vom pU vorgelegter Datenschnitt für Ergebnisse der Studie NURTURE d. Datumsangabe aus de Vivo et al. [42]; vermutlicher Datenschnitt für den vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus den Studien NURTURE und ENDEAR. Der pU gibt lediglich an, dass die Daten aus einem aktuellen Interim-Datenschnitt aus dem Jahr 2019 entnommen wurden. e. invasiv oder nicht invasiv für ≥ 6 Stunden / Tag durchgehend für > 7 Tage oder Tracheotomie BSC: Best supportive Care; CMAP: Compound muscle action potential; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention in der Studie NURTURE

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
NURTURE	Nusinersen als intrathekale Injektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64, danach alle 4 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis März 2017 (einschließlich Protokollversion 5): altersadjustierte Dosis^a (ab 24 Monaten: 12 mg) ▪ ab März 2017^b (Protokollversion 6): 12 mg + BSC ^c	nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), Biologika oder Medizinprodukte innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studie ▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Genterapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation
a. Angaben zur Dosierung nach Altersgruppen legt der pU nicht vor. b. Die letzte Patientin bzw. der letzte Patient wurde im Februar 2017 in die Studie eingeschlossen. c. Angabe aus IQWiG-Bericht S18-02 [24] BSC: Best supportive Care; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie NURTURE ist eine laufende, offene, 1-armige Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine klinischen Symptome der Erkrankung aufwiesen (präsymptomatische Patientinnen und Patienten) mit Nusinersen. Bei der 1. Gabe von Nusinersen durften die Patientinnen und Patienten nicht älter als 6 Wochen sein. Eingeschlossen wurden 25 Kinder. 15 Kinder hatten 2 SMN2-Genkopien und 10 Kinder 3 SMN2-Genkopien.

Die Kinder erhielten an den Studientagen 1, 15, 29 und 64 jeweils Nusinersen als intrathekale Bolusinjektion (Aufsättigung). Ab Studientag 183 erfolgt alle 4 Monate jeweils 1 Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren. Die Dosierung erfolgte bis März 2017, also knapp 2 Jahre nach Studienbeginn, altersadjustiert. Angaben zur Dosierung nach Altersgruppen legt der pU nicht vor. Seit März 2017 erfolgt die Dosierung von Nusinersen entsprechend der Fachinformation mit 12 mg [21].

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur Beatmung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und UEs.

Die Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch der pU zieht die Ergebnisse der Studie NURTURE nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Für den Vergleich einzelner Arme der Studien NURTURE bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten und der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn schließt der pU folgende Patientinnen und Patienten ein:

- Kinder mit präsymptomatischer Therapie mit Nusinersen und 2 SMN2-Genkopien (Studie NURTURE, n = 15) versus
- Kinder mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) mit BSC und 2 SMN2-Genkopien (BSC-Arm der Studie ENDEAR, n = 18)

Zusätzlich legt der pU eine Sensitivitätsanalyse aller präsymptomatischen Patientinnen und Patienten der Studie NURTURE (2 oder 3 SMN2-Genkopien, n = 25) und des BSC-Arms aller Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn der Studie ENDEAR (2 SMN2-Genkopien, keine Einschränkung bezüglich der Krankheitsdauer, n = 41) vor.

Der pU legt keine Daten für den Vergleich von Nusinersen gegenüber BSC bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten vor. Der vom pU vorgelegte Vergleich einer präsymptomatischen Patientenpopulation mit einer Patientenpopulation mit frühsymptomatischem Therapiebeginn ist für die Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierten SMA nicht relevant. Darüber hinaus hat der pU keine Suche zu BSC bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Übertragung der Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragung von Evidenz von einer Population auf eine andere Population, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen, möglich.

In der vorliegenden Situation liegt für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA die 1-armige Studie NURTURE zu Nusinersen vor. Diese erlaubt allerdings keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus einem randomisierten, kontrollierten Vergleich von Nusinersen + BSC versus Scheinintervention + BSC der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Einsetzen der SMA-typischen Symptome im Alter ≤ 6 Monaten) und 2 SMN2-Genkopien vor. Auf Basis der Studie ENDEAR wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Darüber hinaus zeigen sich Effektmifikationen für Endpunkte der Morbidität für das Merkmal Krankheitsdauer mit statistisch signifikanten Vorteilen von erheblichem Ausmaß für Nusinersen + BSC gegenüber Scheinintervention + BSC nur in Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (frühsymptomatischer Therapiebeginn) (siehe Abschnitt 2.3.2.4).

Zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber BSC bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten wird nachfolgend geprüft, ob sich der Zusatznutzen aus dem Vergleich Nusinersen + BSC vs. BSC bei Patientinnen und Patienten mit

frühsymptomatischem Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten übertragen lässt. Um die Populationen der beiden betrachteten Studien soweit möglich einander anzunähern, werden aus der Studie NURTURE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien betrachtet, da in die Studie ENDEAR ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden.

Unter der Annahme, dass präsymptomatische Patientinnen und Patienten der Studie NURTURE mit 2 SMN2-Genkopien im natürlichen Krankheitsverlauf einen frühen Krankheitsbeginn, also eine SMA Typ 1, entsprechend den Patientinnen und Patienten in der Studie ENDEAR, entwickeln, wird in der vorliegenden Situation von einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit zwischen den herangezogenen Patientenpopulationen ausgegangen.

Tabelle 22 zeigt die Charakteristika der betrachteten Patientenpopulationen.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – Gegenüberstellung: Nusinersen + BSC, Studie NURTURE (präsymptomatisch) versus Nusinersen + BSC, Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn) in Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Kopien

Charakteristikum	Nusinersen + BSC Studie NURTURE (präsymptomatisch) N^a = 15	Nusinersen + BSC Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn, d. h. Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen)^b N^a = 34
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	53 / 47
Alter bei Symptombeginn [Wochen], Median [Min; Max]	nicht zutreffend	6 [3; 18]
Alter bei Diagnose [Wochen], MW (SD)	2 (1) ^c	11 (5)
Erkrankungsdauer [Wochen], Median [Min; Max]	nicht zutreffend	8 [0; 12]
Alter bei 1. Dosis [Wochen], Median [Min; Max]	3 [1; 6] ^d	16 [7; 34]
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten b. Angaben zur Studie ENDEAR aus IQWiG-Bericht S18-02 [24] c. Eigene Umrechnung aus Angaben in Monaten d. Eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen BSC: Best supportive Care; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich		

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten waren erwartungsgemäß bei Diagnose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn jünger (im Mittel 9 Wochen). Während der Therapiebeginn bei den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten direkt nach Diagnose erfolgte, war der Therapiebeginn bei den Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn durch eine maximale Krankheitsdauer von 12 Wochen definiert. Entsprechend sind die präsymptomatischen Patientinnen und Patienten auch bei 1. Dosis im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn jünger (im Median 13 Wochen).

Eine Übertragung von Evidenz aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden Situation dann möglich, wenn die Ergebnisse der präsymptomatischen Nusinersengabe denen des frühsymptomatischen Therapiebeginns (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) gleichen oder besser sind. Hierzu werden die Ergebnisse des Nusinersen-Arms bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn (Studie ENDEAR) den Ergebnissen des Nusinersen-Arms bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten (Studie NURTURE) gegenübergestellt. Dabei wird auf die Endpunkte der Studie ENDEAR zurückgegriffen, die die Grundlage für den Zusatznutzen in Fragestellung 1 bilden (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der vorliegenden Datenkonstellation werden ausschließlich die Endpunkte dargestellt, die für den Zusatznutzen in der Studie ENDEAR herangezogen wurden und für die Ergebnisse auch in der Studie NURTURE vorliegen. Tabelle 23 zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten versus Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn.

Tabelle 23: Ergebnisse (Endpunktkategorien, Zeit bis zum Ereignis) – Gegenüberstellung: Nusinersen + BSC, Studie NURTURE (präsymptomatisch) versus Nusinersen + BSC, Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen]) in Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien

Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen + BSC Studie NURTURE (präsymptomatisch)		Nusinersen + BSC Studie ENDEAR (frühsymptomatischer Therapiebeginn [Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen])	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtüberleben	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Morbidität				
Tod oder dauerhafte Beatmung ^b	15	– 0 (0)	34	n. e. 6 (18)
dauerhafte Beatmung	15	– 0 (0)	34	n. e. 3 (9)
Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2) ^c	15	k. A. ^d 15 (100)	34	25,3 [10,1; 27,0] 27 (79)
Nebenwirkungen				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^e			
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^e			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten, reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie</p> <p>c. prädefiniertes Responsekriterium basierend auf 7 der 8 Meilensteinkategorien der HINE-Subskala 2 ohne die Kategorie bewusstes Greifen; definiert als (1) Verbesserung um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des Höchstwerts (Zehen berühren) in der Kategorie „Strampeln“ oder Verbesserung um mindestens 1 Punkt in der Kategorie Kopfkontrolle, Drehen, Sitzen, Robben / Krabbeln, Stehen oder Gehen und (2) mehr Kategorien mit einer Verbesserung als Kategorien mit einer Verschlechterung. Für die Kategorie „Strampeln“ war die Verschlechterung analog zur Verbesserung definiert als eine Abnahme um mindestens 2 Punkte oder Erreichen des niedrigsten Wertes (kein Treten).</p> <p>d. Nach 26 Wochen (Tag 183) lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bei 100 %, sodass die mediane Zeit bis zum Ereignis ≤ 26 Wochen ist.</p> <p>e. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums).</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; SMN: Survival of Motor Neuron; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Es zeigt sich konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im Vergleich mit einem früh-symptomatischen Therapiebeginn. Für Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies stellt die Vorteile bei den Nutzenendpunkten jedoch nicht infrage.

Die dargestellten Ergebnisse stützen somit eine Übertragung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn und 2 SMN2-Genkopien aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 2.5.2 dargelegt kann der Zusatznutzen aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien übertragen werden. Auf Basis der Gesamtpopulation der RCT ENDEAR wurde für Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (Typ 1) und 2 SMN2-Genkopien, also einschließlich der hier vergleichend betrachteten Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

Aufgrund der Unsicherheit bei der Übertragung von Evidenz auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten wird für die vorliegende Fragestellung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien abgeleitet. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend ergibt sich für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und 2 SMN2-Genkopien ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien zu Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten und BSC bei Patientinnen und Patienten mit frühsymptomatischem Therapiebeginn einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 24 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 24: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^c
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)		Zusatznutzen nicht belegt
präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziierter SMA		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [7]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.</p> <p>c. In die Studie ENDEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien übertragen werden können.</p> <p>d. für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht zum Teil vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2017 ab. Dort hatte der G-BA getrennt nach Typ der 5q-assozierten SMA einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 entsprechend Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 und Typ 4 festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als

belegt. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten (entsprechend Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung) waren nicht Bestandteil der Bewertung des G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der SMA nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Nusinersen angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA [21].

Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine explizite Aufteilung der Phänotypen verzichtet, dennoch besteht vonseiten des G-BA weiterhin die Forderung, eine Subgruppenanalyse analog der im Erstbeschluss vorgenommenen Einteilung der Patientinnen und Patienten mit SMA in Phänotypen (Typ 1 bis 4) durchzuführen.

Folgende 3 Fragestellungen werden betrachtet (Vergleiche Abschnitt 2.2):

- Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, Typ 1) (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und späterem Krankheitsbeginn (Typ 2, Typ 3 und Typ 4) (Fragestellung 2).
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA (Fragestellung 3). Der pU macht hierzu keine Angaben im Dossier.

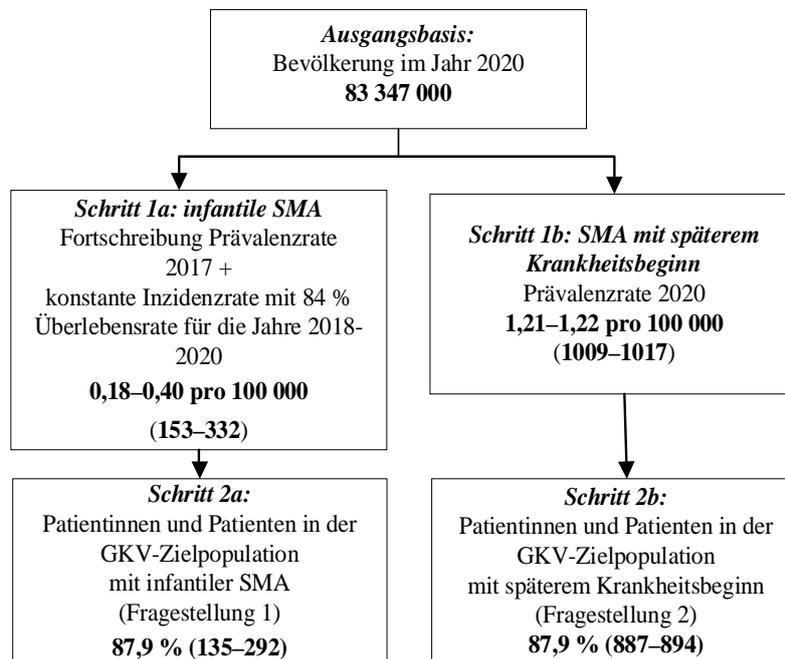
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein klarer Therapiebedarf für Patientinnen und Patienten mit SMA, da die Erkrankung mit fatalem Verlauf einhergeht und mit dem Verlust der motorischen Funktionen einen hohen Leidensdruck sowie eine verkürzte Lebensdauer bei schwerer SMA erzeugt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf der Herleitung der Patientenzahlen aus dem vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [43] hat der pU eine Aktualisierung seiner damaligen systematischen Recherche (Publikationen seit dem 22.05.2017) sowie eine anschließende Handsuche vorgenommen und dabei insgesamt 8 neue Studien identifiziert [44-51].

Das Vorgehen des pU ist in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SMA: spinale Muskelatrophie

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV- Zielpopulation

Als Ausgangsbasis verwendet er die prognostizierte Bevölkerungszahl zum 31.12.2020 von 83 347 000 laut den Angaben der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2 „Niedrige Geburtenhäufigkeit, geringer Anstieg der Lebenserwartung, moderater Wanderungssaldo“) [52].

Im Folgenden werden die Schritte, die zur Berechnung der GKV-Zielpopulation relevant sind, näher beschrieben.

Schritt 1a bis b) Prävalenzrate der SMA im Jahr 2020

Basierend auf den eingeschlossenen Studien gibt der pU für das Jahr 2020 für die Prävalenz der infantilen SMA eine Rate von 0,18 bis 0,40 pro 100 000 Einwohner an und für die Prävalenz der SMA mit späterem Krankheitsbeginn eine Rate von 1,21 bis 1,22 pro 100 000 Einwohner.

Schritt 1a) Prävalenzrate der SMA mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Die seitens des pU angesetzte Prävalenzrate der SMA mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) basiert, wie im vergangenen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [43], auf den beiden epidemiologischen Studien von Norwood et al. aus dem Jahr 2009 aus England (Erhebungsjahr 2007) [53] für die Untergrenze (0,10 pro 100 000 Einwohner) und Thieme et al. aus dem Jahr 1993 aus Deutschland (Erhebungsjahr 1987) [54] für die Obergrenze (0,17 pro 100 000 Einwohner).

Für die Berechnung der jährlichen Inzidenz geht er wie folgt vor: Er geht von einer konstanten Inzidenzrate für die Jahre 2018 bis 2020 aus. Die Untergrenze von 3,58 pro 100 000 Lebendgeborene [55] entnimmt er Arkblad et al. aus dem Jahr 2009. Die Obergrenze von 9,80 pro 100 000 Lebendgeborene basiert auf Thieme et al. (1993) [54]. Der Anteil der Lebendgeborenen an der Gesamtbevölkerung betrug laut pU 0,90 % im Jahr 2015. Die Vorausberechnung der Anzahl der Lebendgeborenen pro Jahr erfolgt vom pU auf Basis der Annahme, dass dieser Anteil konstant bleibt. Zusätzlich nimmt er mit Verweis auf die Studie ENDEAR (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 in Modul 4A.1) eine langfristige Überlebensrate der inzidenten Patientinnen und Patienten mit infantiler SMA in Höhe von 84 % unter Behandlung mit Nusinersen an.

Ausgehend vom Jahr 2017 mit einer Prävalenzrate von 0,10 bis 0,17 pro 100 000 Einwohner addiert er für die Jahre 2018 bis 2020 zur Prävalenz jeweils 84 % der Vorjahresinzidenz (3,58 bis 9,80 pro 100 000 Lebendgeborene). Auf diese Weise errechnet er im Jahr 2020 schließlich eine Prävalenzrate von 0,18 bis 0,40 pro 100 000 Einwohner.

Schritt 1b) Prävalenzrate der SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ 2 bis 4)

Die Untergrenze der Prävalenzrate zur SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Summe der Prävalenzraten des SMA Typ 2 und Typ 3) von 1,21 pro 100 000 Einwohner basiert ebenfalls auf den Daten von Norwood et al. 2009 [53]. Um die in den Daten enthaltene Unsicherheit bezüglich der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 4 zu berücksichtigen, wurde laut pU eine Unsicherheitspanne von + 1 % (laut pU maximaler Anteil von SMA Typ 4 an der Gesamtheit der SMA) verwendet und zu der Untergrenze addiert. Die Angaben gehen zurück auf Arnold et al. aus dem Jahr 2015 [56] und Chen et al. aus dem Jahr 2020 [57]. Die Obergrenze beträgt somit 1,22 pro 100 000 Einwohner.

Prävalenzrate der SMA insgesamt

Ergänzend gibt der pU eine Gesamtspanne der Prävalenz der SMA an. Die Untergrenze ergibt sich aus der Addition der Prävalenzraten von Norwood et al. [53] für die infantile SMA (0,10) und die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (1,21). Die Obergrenze ergibt sich aus einer Studie von Kekou et al. aus dem Jahr 2020 [51] mit einer Prävalenz von 1,50 pro 100 000 Einwohner. Dabei handelt es sich um eine Analyse von Daten eines Anbieters für genetische Untersuchungen für den öffentlichen Sektor in Griechenland. Die Daten umfassen einen Zeitraum von 1995 bis 2018 und enthalten Angaben zu den SMA Typen 1 bis 4. Die Angaben zur Gesamtpopulation der SMA werden vom pU beschrieben, sie fließen jedoch nicht in die Zielpopulation ein.

Schritt 2a bis b) Patientinnen und Patienten mit SMA in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2020

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überträgt der pU die Prävalenzraten aus Schritt 1a bis b) auf die Angaben der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020 [52]. Zudem

geht er von einem Anteil von 87,9 % GKV-Versicherter an der deutschen Wohnbevölkerung aus [52,58].

Der pU berechnet demnach 135 bis 292 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit infantiler SMA (Schritt 2a; Fragestellung 1) und 887 bis 894 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (Schritt 2b; Fragestellung 2). Zusätzlich ergeben sich für alle Typen der SMA zusammen auf Basis der vom pU angesetzten Prävalenzraten für die SMA insgesamt 960 bis 1091 Patientinnen und Patienten.

Zur Anzahl in der GKV-Zielpopulation für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA (Fragestellung 3) macht der pU keine Angaben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen zum Großteil auf die Schritte aus seinem vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet [43] aus dem Jahr 2017 bezogen. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Verfahren bezüglich der Untergrenze und Obergrenze im Abgleich mit dem vorangegangenen Verfahren geringfügig höher. Die Patientengruppe mit infantiler SMA (Fragestellung 1) ist im Vergleich vor allem aufgrund der berücksichtigten inzidenten Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren, die im aktuellen Betrachtungsjahr noch leben, größer. Die Patientengruppe mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Fragestellung 2) liegt innerhalb der Spanne des vorherigen Verfahrens. Unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen insbesondere zur langfristigen Überlebensrate (Schritt 1a) und der zum Teil aktualisierten Quellenangaben liegen die Angaben des pU in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Nachfolgend werden die wesentlichen zu beachtenden Aspekte der Herleitung näher erläutert:

Zu Schritt 1a):

Der pU addiert ausgehend von der Prävalenzrate im Jahr 2017 eine konstante jährliche Inzidenzrate unter der Annahme einer 84%igen Überlebensrate mit Nusinersen. Das methodische Vorgehen des pU die Prävalenz mit einer kumulierten Inzidenz zu kombinieren stellt eine Annäherung dar, ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die Verwendung der Inzidenz unter Annahme einer Überlebensrate mit Nusinersen ist im Grundsatz nachvollziehbar, da so die veränderte Lebenserwartung durch die Einführung neuer Wirkstoffe im Anwendungsgebiet berücksichtigt wird. Jedoch basiert die Überlebensrate von 84 % auf einer klinischen Studie mit einer geplanten Studiendauer von ca. 14 Monaten. Daten über einen längeren Zeithorizont liegen nicht vor. Es besteht somit Unsicherheit, ob die Überlebensrate auf einen längeren Zeithorizont als 14 Monate hinaus übertragbar ist.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die der Prävalenzrate 2017 als Obergrenze (0,17 pro 100 000 Einwohner) sowie der Inzidenzrate als Obergrenze (9,80 pro 100 000 Lebendgeborene) zugrunde liegende epidemiologische Studie von Thieme et al. aus dem Jahr

1993 aus Deutschland [54] auf dem Erhebungsjahr 1987 basiert. Wie im vorherigen Verfahren im Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [43] angemerkt, ist nach wie vor fraglich, inwiefern diese Daten auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden können, da veränderte diagnostische Methoden, insbesondere molekulargenetische Untersuchungen, sowie veränderte Behandlungsmöglichkeiten einen Einfluss auf die Prävalenzrate haben können.

Die für die Inzidenzrate verwendete Untergrenze von 3,58 pro 100 000 Lebendgeborene [55] aus Arkblad et al. aus dem Jahr 2009 ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben wurden in der West-Schwedischen Gesundheitsregion für die Bezugsjahre 1980 bis 2006 erhoben. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Angaben als Minimumangaben zu betrachten sind und mit anderen zum damaligen Zeitpunkt aktuellen Publikationen nicht vergleichbar sind.

Zu Schritt 1b):

Es besteht weiterhin Unsicherheit hinsichtlich der vom pU ausgewiesenen Prävalenzrate für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn, insbesondere für SMA Typ 2 und SMA Typ 3. In der erneut zugrunde gelegten Studie von Norwood et al. aus dem Jahr 2009 [53] wurden 56 Patientinnen und Patienten mit einer SMA Typ 1 bis 3 klassifiziert. Der pU summiert die Prävalenzraten der SMA Typ 2 und Typ 3 und berechnet eine Rate von 1,21 pro 100 000 Einwohner ($0,57/100\ 000 + 0,64/100\ 000$). Diese Rate basiert auf 36 (17 + 19) bestätigten Fällen mit SMA Typ 2 und Typ 3. Da laut den Autoren der Studie von Norwood et al. 2009 bei weiteren 17 Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer Mutation des SMN-1-Gens nicht eindeutig feststellbar war, ist es ebenso möglich, dass sie letztendlich in die Zielpopulation fallen. Unter Berücksichtigung dieser könnte sich eine höhere Prävalenzrate ergeben.

Die Verwendung einer Unsicherheitsspanne von +1 % statt der im früheren Verfahren verwendeten Unsicherheitsspanne von $\pm 10\ %$ für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 4 ist nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund der Markteinführung von Nusinersen im Jahr 2017 von einer steigenden Prävalenz für die infantile SMA aus. Er gibt an, dass diese von 0,10 bis 0,17 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2017 auf 0,32 bis 0,78 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2025 steigen wird. Dabei nimmt er langfristig jeweils eine 84%ige Überlebensrate bei konstanter Inzidenz an, die sich im Folgejahr zu der prävalenten Population addiert. Hierbei ist erneut auf die Unsicherheit bezüglich der langfristigen Überlebensrate hinzuweisen (siehe zu Schritt 1a). Für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn geht er von einer konstanten Prävalenzrate von 1,21 bis 1,22 pro 100 000 Einwohner in den nächsten 5 Jahren aus. Für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn ist laut pU langfristig ebenfalls mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen, jedoch nicht innerhalb der nächsten 5 Jahre, da die Lebenserwartung dieser Patientinnen und Patienten im Median mehr als 25 Jahre beträgt [56].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 26 in Verbindung mit Tabelle 27.

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1, 2 und 3 Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.6). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für die Fragestellung 1 und 3 jeweils in die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien und in die Teilpopulation mit mehr oder weniger als 2 SMN2-Genkopien unterteilt.

Zu den Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation für Fragestellung 1 und 3 liegen im Dossier keine Angaben vor.

Für die Fragestellung 2 werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in Teilpopulationen nach SMA Typ 2, 3 und 4 unterteilt. Zu Patientenzahlen der Teilpopulationen an der Zielpopulation für Fragestellung 2 liegen im Dossier die folgenden Angaben vor: die Prävalenzrate für SMA Typ 2 von 0,57 pro 100 000 (entsprechend 418 Patientinnen und Patienten) und SMA Typ 3 von 0,64 pro 100 000 (entsprechend 469 Patientinnen und Patienten) basieren auf den Daten von Norwood et al. 2009 [53]. Die aufgeführten Unsicherheiten sind zu berücksichtigen (zu Schritt 1b). Die Angaben für SMA Typ 4 von 1 % (entsprechend 7 Patientinnen und Patienten) entstammen einer Publikation von Chen et al. aus dem Jahr 2020 [57].

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G -BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Es wird davon ausgegangen, dass für Nusinersen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC anfallen. Der pU operationalisiert BSC und beziffert die Kosten. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Der pU macht Angaben zu Behandlungsdauer und Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr (inklusive Aufsättigungsdosen) und nachfolgende Behandlungsjahre (ausschließlich

Erhaltungsdosen). Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben zur Erhaltungstherapie bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation von Nusinersen [21]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Laut Fachinformation sollte Nusinersen in einer Erhaltungsdosis alle 4 Monate verabreicht werden. Der pU setzt 3 Behandlungen pro Jahr an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nusinersen entsprechen der Fachinformation [21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nusinersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [59]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass er ausschließlich die ambulanten Regelleistungen anführt. Er beschreibt, dass er Leistungen, die vom individuellen Einzelfall abhängen, nicht gesondert beziffert. Zudem kann die Verabreichung von Nusinersen laut pU im Rahmen eines stationären Aufenthalts erwogen werden. Die Kosten hierzu beziffert er nicht.

Je Gabe zur Verabreichung von Nusinersen fällt laut pU eine Lumbalpunktion an (3-mal pro Jahr). Laut pU ist dafür keine berechenbare Gebührenordnungsposition gemäß dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) 2020 [60] vorhanden.

Im vorangegangenen Verfahren von Nusinersen im Anwendungsgebiet [43] aus dem Jahr 2017 wurden vom pU näherungsweise Leistungen der Lumbalpunktion, der Periduralanästhesie oder der Langzeitanalgesie mit Auffüllen einer implantierten Medikamentenpumpe zur intrathekalen Dauerapplikation von Baclofen aufgeführt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für die Erhaltungstherapie mit Nusinersen Jahrestherapiekosten von 254 580,78 € pro Patientin und Patient an. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Lumbalpunktion, Periduralanästhesie oder der Langzeitanalgesie mit Auffüllen einer implantierten

Medikamentenpumpe zur intrathekalen Dauerapplikation von Baclofen an. Der pU beziffert diese nicht, da der Einheitliche Bewertungsmaßstab laut pU noch keine spezifische Gebührenordnungsposition für die Verabreichung von Nusinersen enthält. Er beschreibt nicht, inwieweit dies im stationären Bereich erfolgt.

Der pU gibt korrekt an, dass die Kosten einer Behandlung mit BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Er ermittelt für BSC Kosten in Höhe von 10 152,29 € bis 106 567,28 € und gibt ergänzend die Angaben aus einer Studie von Klug et al. aus dem Jahr 2016 [61] wieder, deren Angaben innerhalb seiner ausgewiesenen Spanne liegen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass der Versorgungsanteil von Nusinersen nur schwer abgeschätzt werden kann. Er macht dementsprechend keine quantitativen Angaben.

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Nusinersen [21] lediglich eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile besteht. Der pU geht aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nusinersen erhalten werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nusinersen wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 25 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 25: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^c
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)		Zusatznutzen nicht belegt
präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [7]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.</p> <p>c. In die Studie ENDEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien übertragen werden können.</p> <p>d. für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien. Für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Anzahl an SMN2-Genkopien liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nusinersen	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1) (Fragestellung 1), davon: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit 2 SMN2-Genkopien ▪ mit mehr oder weniger als 2 SMN2-Genkopien 	135–292, davon keine Angabe keine Angabe	Unter Berücksichtigung der vom pU getroffenen Annahmen insbesondere zur langfristigen Überlebensrate sowie dem gewählten methodischen Vorgehen (Schritt 1a) und der zum Teil aktualisierten Quellenangaben liegen die Angaben des pU für Fragestellung 1 und 2 insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Aus den Angaben des pU in Modul 3A ergeben sich für Fragestellung 2 bezüglich der SMA Typ 2 (0,57 pro 100 000; entsprechend 418 Patientinnen und Patienten) und SMA Typ 3 (0,64 pro 100 000; entsprechend 469 Patientinnen und Patienten). Diese basieren auf den Daten von Norwood et al. 2009 [53]. Die Angaben für SMA Typ 4 (1 %; entsprechend 7 Patientinnen und Patienten) gehen zurück auf Chen et al. 2020 [57]. Im Dossier liegen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit präsymptomatischer SMA vor (Fragestellung 3).
	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4) (Fragestellung 2), davon: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ 2 ▪ Typ 3 ▪ Typ 4 	887–894, davon keine Angabe keine Angabe keine Angabe	
	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA (Fragestellung 3), davon: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit 2 SMN2-Genkopien ▪ mit mehr oder weniger als 2 SMN2-Genkopien 	keine Angabe, davon keine Angabe keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 27: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nusinersen	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	254 580,78	keine Angabe	keine Angabe	254 580,78 ^b	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU beziffert keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da der EBM laut pU noch keine spezifische Gebührenordnungsposition für die Verabreichung von Nusinersen enthält. Er beschreibt nicht, inwieweit dies im stationären Bereich erfolgt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best supportive Care	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	keine Angabe	patienten-individuell unterschiedlich ^c	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. Die Arzneimittelkosten entsprechen denen für die Erhaltungstherapie mit Nusinersen.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Gabe mit Nusinersen zusätzliche Kosten für Best supportive Care anfallen.</p> <p>c. Der pU gibt eine Kostenspanne von 10 152,29 € bis 106 567,28 €, siehe Abschnitt 3.2.5</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

„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 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 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 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."“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; 21. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-102319103602>.
4. Finkel R, Bertini E, Muntoni F et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015; 25(7): 593-602. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009>.
5. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci* 2020; 21(9). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
6. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Heilmittel-Richtlinie - Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL_2020-10-15_iK-2021-01-01.pdf.
8. Montes J, McDermott MP, Mirek E et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199657. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0199657>.
9. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy [online]. 2017 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074>.
10. Isis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Mus [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29.

11. Isis Pharmaceuticals. Eine randomisierte, doppelblinde, scheinbehandlungskontrollierte Phase-3-Studie zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von intrathekal verabreichtem ISIS 396443 bei Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00009141>.
12. Biogen. Dossier zum Wirkstoff Nusinersen, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-294). 2017.
13. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-1732. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Nusinersen. 2017.
15. Biogen. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462759>.
16. Biogen Idec Research. A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects with spinal muscular atrophy who are not eligible to participate in the clinical studies ISIS 396443-CS3B or ISIS 396443-CS4 [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33.
17. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 1027-1049. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073807305788>.
18. Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124>.
19. Biogen Idec Research. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16.
20. Bertini E, Burghes AH, Bushby K et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11–13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005; 15(11): 802-816. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2005.07.005>
21. Biogen. Spinraza 12 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

22. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Spinraza. 2017.
23. Biogen. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (DEVOTE) [online]. 2021 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; Abschlussbericht [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenencreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf.
25. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92(21): e2492-e2506. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000007527>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
27. Sansone VA, Racca F, Ottonello G et al. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord* 2015; 25(12): 979-989. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.09.009>.
28. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH) [online]. 2018 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537>.
29. Ionis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18.
30. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-635. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>.
31. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017; 24(9): 529-533. <https://dx.doi.org/10.1038/gt.2017.52>.
32. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7154-1>.

33. Pechmann A, König K, Bernert G et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>.
34. Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen. Drks00012699: Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy: The SMARtCARE Database. 2018. URL: <http://www.drks.de/DRKS00012699>.
35. Mercuri E, Finkel R, Scoto M et al. Development of an academic disease registry for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.08.014>.
36. Scoto M, Muntoni F, Hall S et al. P.399The international spinal muscular atrophy (SMA) registry: longitudinal collection and refinement of outcome measures for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: S198. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.561>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf.
38. Nascimento A, Segovia S. Protocol-CuidAME; Longitudinal Data Collection from Patients with Spinal Muscular Atrophy in Spain in a nationwide Registry [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <http://www.registro-cuidame.org/cuidame-protocolo/>.
39. Biogen. An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246) [online]. 2017 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052791>.
40. Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy [online]. 2019 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553>.
41. Biogen Idec Research. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptom [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12.
42. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842-856. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/G17-05_Nusinersen_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V_V1-0.pdf.
44. Vaidla E, Talvik I, Kulla A et al. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology* 2006; 27(3): 164-168. <https://dx.doi.org/10.1159/000096128>.
45. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017; 264(7): 1465-1473. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>.
46. Draušnik Ž, Cerovečki I, Štefančić V et al. The prevalence of muscular dystrophy and spinal muscular atrophy in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2019; 60(6): 488-493. <https://dx.doi.org/10.3325/cmj.2019.60.488>.
47. König K, Pechmann A, Thiele S et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 152. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1125-2>.
48. Vill K, Kölbel H, Schwartz O et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(4): 503-515. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190428>.
49. Czibere L, Burggraf S, Fleige T et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(1): 23-30. <https://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0476-4>.
50. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2): 109-117. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-200475>.
51. Kekou K, Svingou M, Sofocleous C et al. Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(3): 247-256. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190466>.
52. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2) [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreadcrumb>.
53. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 3175-3186. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awp236>.

54. Thieme A, Mitulla B, Schulze F et al. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum Genet* 1993; 91(3): 295-297. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00218278>.
55. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* 2009; 98(5): 865-872. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x>.
56. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2): 157-167. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.
57. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3297. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
58. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand 2020 Monatswerte Januar bis September 2020 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf.
59. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.
60. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020. 2020.
61. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 58. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0424-0>.

Anhang A – Studie EMBRACE (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)**A.1 – Studien- und Interventionscharakteristika**

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMBRACE	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate und Dokumentation von 3 SMN2-Genkopien oder ▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate, ein Alter bei Studienbeginn > 7 Monate (211 Tage) und Dokumentation von 2 SMN2-Genkopien oder ▪ Symptombeginn im Alter > 6 Monate, ein Alter bei Studienbeginn ≤ 18 Monate und eine Dokumentation von 2 oder 3 SMN2-Genkopien 	Nusinersen + BSC (N = 14) Scheinintervention + BSC (N = 7) Teilpopulation für Fragestellung 1 ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nusinersen + BSC (N = 9) ▪ Scheinintervention + BSC (N = 4) Teilpopulation für Fragestellung 2 ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nusinersen + BSC (N = 5) ▪ Scheinintervention + BSC (N = 3) 	Studienbeginn: ≤ 28 Tage Behandlung: geplant 10 Monate (bis Tag 302) ^c Nachbeobachtung: geplant 4 Monate (bis Tag 422) ^{c, d}	7 Zentren in Deutschland und USA Geplant: 08/2015–06/2017 ^c finaler Datenschnitt der randomisierten Studienphase: 30.03.2017	primär: UEs, Veränderung von Laborparametern, EKG und Vitalzeichen, Veränderung in neurologischen Untersuchungen im Vergleich zu Studienbeginn sekundär: Morbidität

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Zuteilung nach Alter bei Symptombeginn; Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate; Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Symptombeginn > 6 Monate und einem Alter beim Studienbeginn ≤ 18 Monate.</p> <p>c. Der randomisierte Teil der Studie wurde aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises in den Studien ENDEAR und CHERISH frühzeitig beendet. Es ergibt sich eine patientenindividuelle Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer umfasste 337,5 Tage für den Nusinersen-Arm und 302 Tage für den Scheininterventionsarm.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die die randomisierte, doppelblinde Phase der Studie (planmäßig oder frühzeitig aufgrund des Wirksamkeitsnachweises) beendeten, konnten an einer offenen Verlängerungsphase der Studie teilnehmen. In dieser wurden alle Patientinnen und Patienten für bis zu 24 Monate (oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit) mit Nusinersen behandelt und anschließend für 4 Monate nachbeobachtet. Im Anschluss an diese offene Verlängerungsphase der Studie EMBRACE (Studienende 24.09.2018) konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Bis auf 1 Patientin oder 1 Patient aus dem Scheininterventionsarm gingen alle Patientinnen und Patienten in die Studie SHINE über.</p> <p>EKG: Elektrokardiogramm; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 29: Charakterisierung der Intervention, Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2)

Studie	Intervention	Vergleich																								
EMBRACE	Nusinersen altersadjustierte Dosis (nach untenstehendem Schema) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 + BSC Schema der altersadjustierten Dosierung:	Scheinintervention an den Studientagen 1, 15, 29, 64, 183 und 302 + BSC																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter (Monate)</th> <th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th> <th>Injektionsvolumen (ml)</th> <th>Dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–3</td> <td>120</td> <td>4,0</td> <td>9,6</td> </tr> <tr> <td>3–6</td> <td>130</td> <td>4,3</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>6–12</td> <td>135</td> <td>4,5</td> <td>10,8</td> </tr> <tr> <td>12–24</td> <td>140</td> <td>4,7</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>> 24</td> <td>150</td> <td>5,0</td> <td>12,0</td> </tr> </tbody> </table>	Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)	0–3	120	4,0	9,6	3–6	130	4,3	10,3	6–12	135	4,5	10,8	12–24	140	4,7	11,3	> 24	150	5,0	12,0	
Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)																							
0–3	120	4,0	9,6																							
3–6	130	4,3	10,3																							
6–12	135	4,5	10,8																							
12–24	140	4,7	11,3																							
> 24	150	5,0	12,0																							
	Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.																									
	Eine Verzögerung der Dosierung war z. B. im Falle einer auftretenden Begleiterkrankung, die die sichere Verabreichung der Studienmedikation gefährden würde, erlaubt. In einem solchen Fall sollte die Dosierung schnellstmöglich fortgesetzt werden.																									
	<p>Vorbehandlung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin internationalen Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich entsprechen [17] ▪ Vorliegen einer entsprechenden medizinischen Versorgung, wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus-Prophylaxe, soweit verfügbar) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie zur Behandlung von Nebenwirkungen und zur Gewährleistung einer adäquaten unterstützenden Versorgung <p><u>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol, Riluzol, Carnitin, Natriumphanylbutyrat), Biologika oder Medizinprodukten innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn und während der Studie) ▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Gentherapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation 																									
	a. Hierbei handelt es sich um Einschlusskriterien der Studie EMBRACE.																									
	BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie																									

A.2 – Patientencharakteristika

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie EMBRACE – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, SMA Typ 1) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn, SMA Typ 2)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen + BSC N ^a = 14	Scheininterventio n + BSC N ^a = 7
EMBRACE		
Alter bei der 1. Dosis [Monate], Median [Q1; Q3]	16,7 [14,9; 18,6]	18,5 [15,5; 31,0]
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	71 / 29
Länder, n (%)		
USA	10 (71)	6 (86)
Deutschland	4 (29)	1 (14)
Alter bei Symptombeginn [Monate], Median [Q1; Q3]	5,5 [4,0; 8,0]	5,1 [3,7; 9,0]
Alter bei SMA-Diagnose [Monate], Median [Q1; Q3]	10,0 [8,0; 13,0]	12,0 [6,0; 14,0]
jema ls erreichte motorische Meilensteine, n (%)	k. A.	k. A.
Anzahl jema ls erreichter WHO Meilensteine, MW (SD)	k. A.	k. A.
WHO motorische Meilensteine zum Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.
Anzahl der SMN2-Kopien, n (%)		
2 Kopien	3 (21)	4 (57)
2-3 Kopien	1 (7)	0 (0)
3 Kopien	10 (71)	3 (43)
Anzahl der Patienten mit Beeinträchtigungen, n (%)		
Hypotonie, n (%)	13 (93)	7 (100)
Verzögerungen der motorischen Entwicklung, n (%)	10 (71)	7 (100)
Paradoxe Atmung, n (%)	3 (21)	4 (57)
Pneumonie oder respiratorische Symptome, n (%)	1 (7)	3 (43)
Schwäche der Extremitäten, n (%)	13 (93)	6 (86)
Schluckbeschwerden/Probleme bei der Nahrungsaufnahme, n (%)	1 (7)	4 (57)
andere, n (%)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (14)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (14)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich; WHO: World Health Organization		

Anhang B – Ergebnisse der Studie ENDEAR (Fragestellung 1)

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulative Verteilungsfunktionen

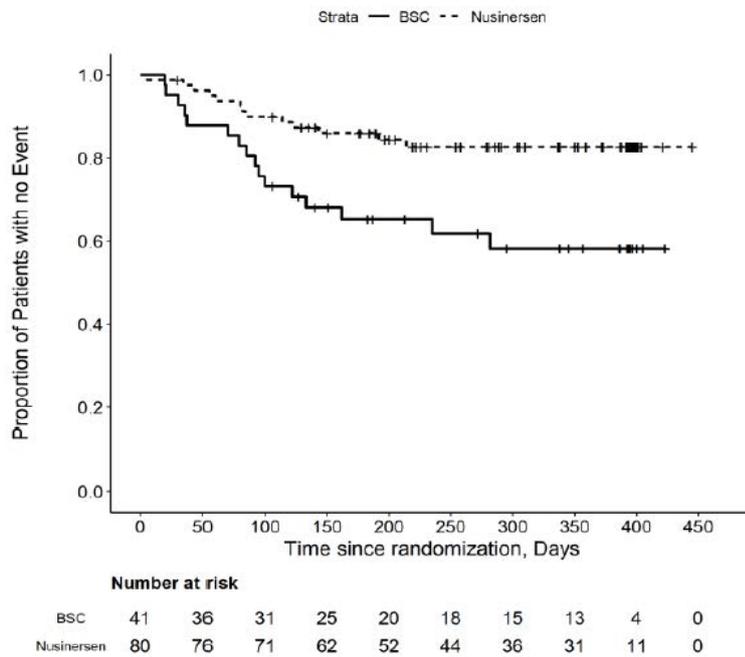


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie ENDEAR, finaler Datenschnitt: 16.12.2017

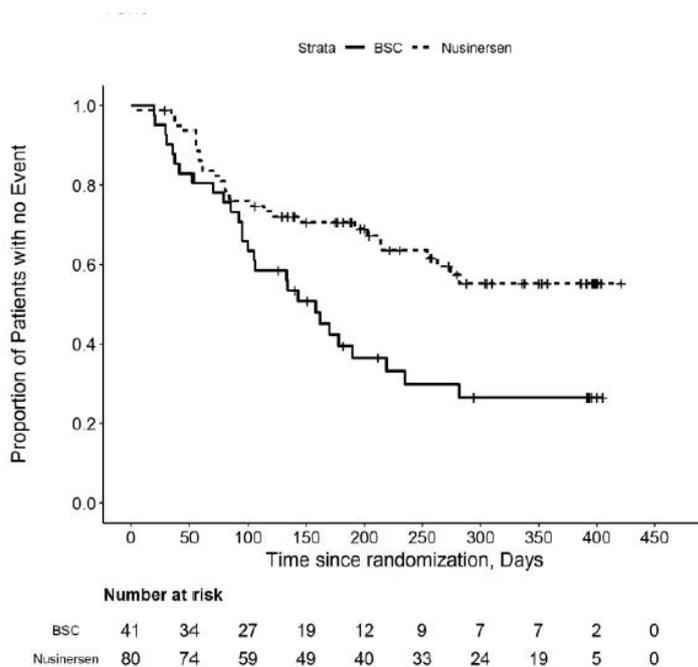


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017

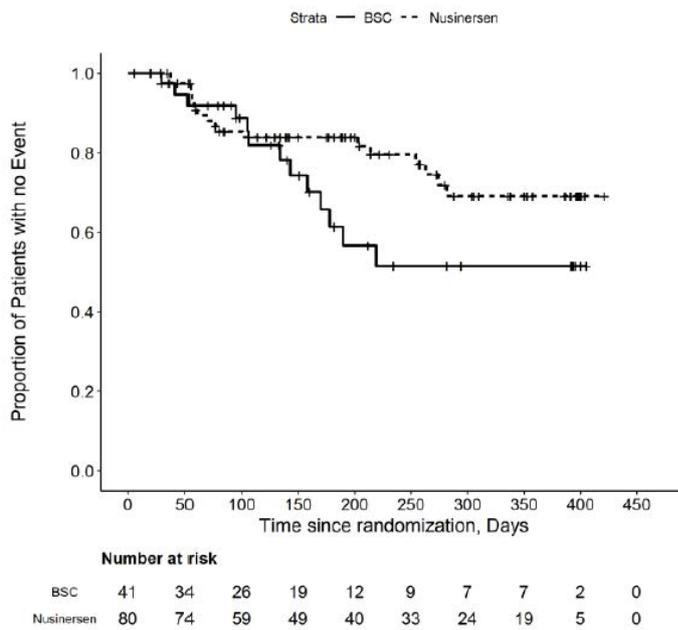


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, dauerhafte Beatmung, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017

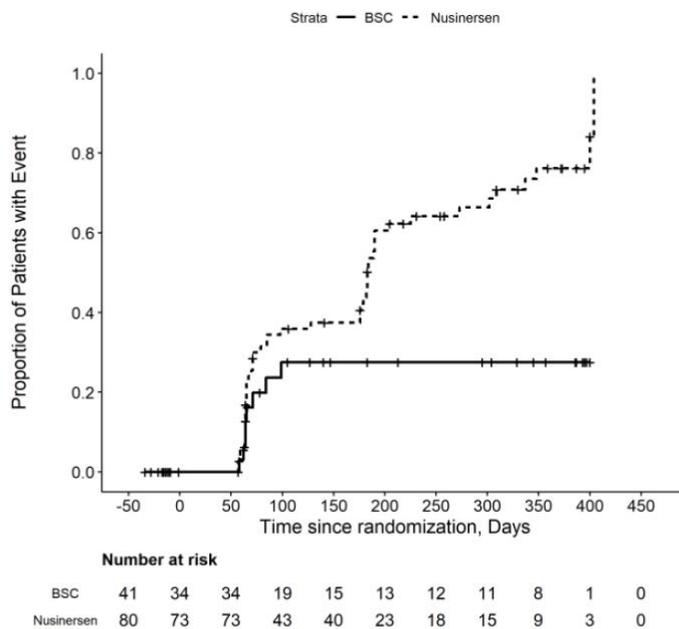


Abbildung 5: Kumulative Verteilungsfunktion zur Symptomatik, Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-2), Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017

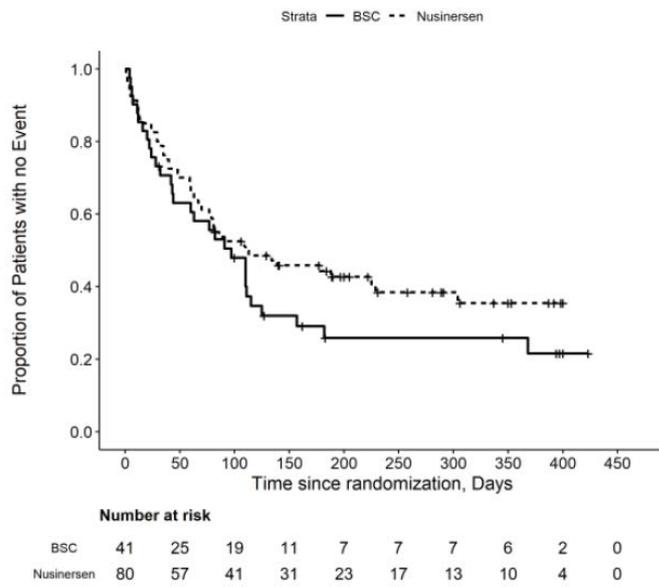


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie ENDEAR; finaler Datenschnitt: 16.12.2017

B.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 31: Häufige UEs^a, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheininterventio n + BSC N ^a = 41
SOC^b		
PT^b		
ENDEAR		
Gesamtrate UEs	40 (98)	77 (96)
Herzerkrankungen	18 (22)	13 (32)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (66)	26 (63)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (64)	28 (68)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65 (81)	31 (76)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (24)	10 (24)
Untersuchungen	21 (26)	14 (34)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (18)	13 (32)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (14)	5 (12)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (11)	2 (5)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (11)	5 (12)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	61 (76)	36 (88)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (29)	15 (37)
akute respiratorische Insuffizienz	11 (14)	10 (24)
Atelektase	18 (22)	12 (29)
Retention von Bronchialsekret	4 (5)	7 (17)
Bronchiolitis	8 (10)	3 (7)
Herz- und Atemstillstand	5 (6)	5 (12)
Obstipation	28 (35)	9 (22)
Husten	9 (11)	8 (20)
Diarrhö	11 (14)	7 (17)
Dysphagie	9 (11)	9 (22)
Dyspnoe	7 (9)	6 (15)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	10 (12)	8 (20)
Nasenverstopfung	8 (10)	5 (12)
Nasopharyngitis	15 (19)	4 (10)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	10 (12)	10 (24)
Pneumonie	23 (29)	7 (17)
Aspirationspneumonie	9 (11)	7 (17)
Fieber	45 (56)	24 (59)
Ausschlag	9 (11)	4 (10)
Atemstörung	21 (26)	12 (29)
Respiratorische Insuffizienz	20 (25)	16 (39)
Infektion der Atemwege	9 (11)	2 (5)

Tabelle 31: Häufige UEs^a, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheininterventio n + BSC N ^a = 41
SOC ^b		
PT ^b		
Rhinovirusinfektion	10 (12)	6 (15)
Tachykardie	7 (9)	5 (12)
Zahnen	14 (18)	3 (7)
Infektion der oberen Atemwege	24 (30)	9 (22)
Virusinfektion	8 (10)	3 (7)
virale Infektion der oberen Atemwege	8 (10)	7 (17)
Erbrechen	14 (18)	8 (20)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 23.0

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 32: Häufige SUEs^a, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheinintervention + BSC N ^a = 41
SOC^b		
PT^b		
ENDEAR		
Gesamtrate SUEs	61 (76)	39 (95)
Herzerkrankungen	9 (11)	7 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (8)	5 (12)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (9)	1 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47 (59)	19 (46)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4)	3 (7)
Untersuchungen	3 (4)	3 (7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (10)	5 (12)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (60)	30 (73)
akute respiratorische Insuffizienz	11 (14)	9 (22)
Atelektase	14 (18)	4 (10)
Retention von Bronchialsekret	1 (1)	5 (12)
Bronchiolitis	4 (5)	1 (2)
Bronchitis	4 (5)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	5 (6)	5 (12)
Dyspnoe	4 (5)	2 (5)
Hypoxie	4 (5)	1 (2)
Infektion der unteren Atemwege	4 (5)	0 (0)
Pneumonie	19 (24)	5 (12)
Aspirationspneumonie	8 (10)	5 (12)
virale Pneumonie	6 (8)	2 (5)
Fieber	4 (5)	0 (0)
Atemstillstand	5 (6)	4 (10)
Atemstörung	21 (26)	8 (20)
respiratorische Insuffizienz	20 (25)	16 (39)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	4 (5)	3 (7)
Infektion der Atemwege	6 (8)	1 (2)
Rhinovirusinfektion	7 (9)	2 (5)
Infektion der oberen Atemwege	4 (5)	0 (0)
Virusinfektion	5 (6)	1 (2)
virale Infektion der oberen Atemwege	3 (4)	6 (15)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0		

Tabelle 32: Häufige SUEs^a, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheinintervention + BSC N ^a = 41
SOC ^b PT ^b		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen + BSC N ^a = 80	Scheinintervention + BSC N ^a = 41
SOC ^a PT ^a		
ENDEAR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	13 (16)	16 (39)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9)	12 (29)
respiratorische Insuffizienz	4 (5)	8 (20)
akute respiratorische Insuffizienz	1 (1)	1 (2)
Atemstillstand	1 (1)	0 (0)
Atemstörung	1 (1)	2 (5)
Aspiration	0 (0)	1 (2)
Herzkrankungen	2 (3)	3 (7)
Herz- und Atemstillstand	2 (3)	3 (7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3)	1 (2)
Tod	1 (1)	1 (2)
generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3)	0 (0)
Hirnschädigung	1 (1)	0 (0)
hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	1 (1)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

B.3 – Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-ENDEAR (Fragestellung 1)

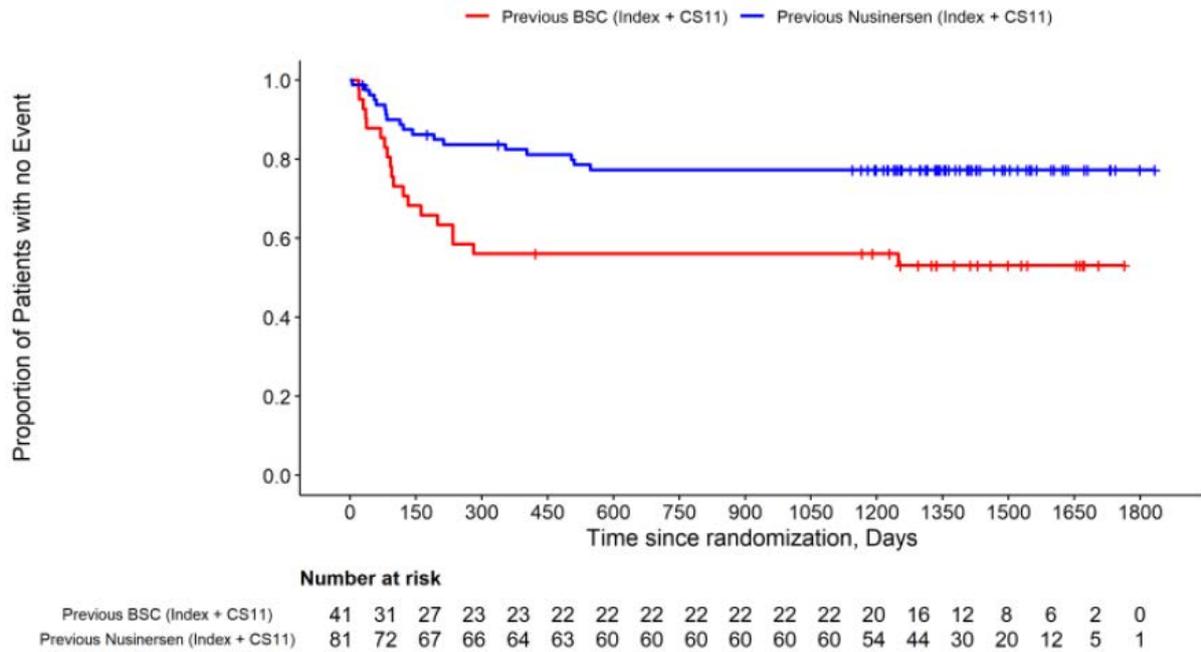


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019

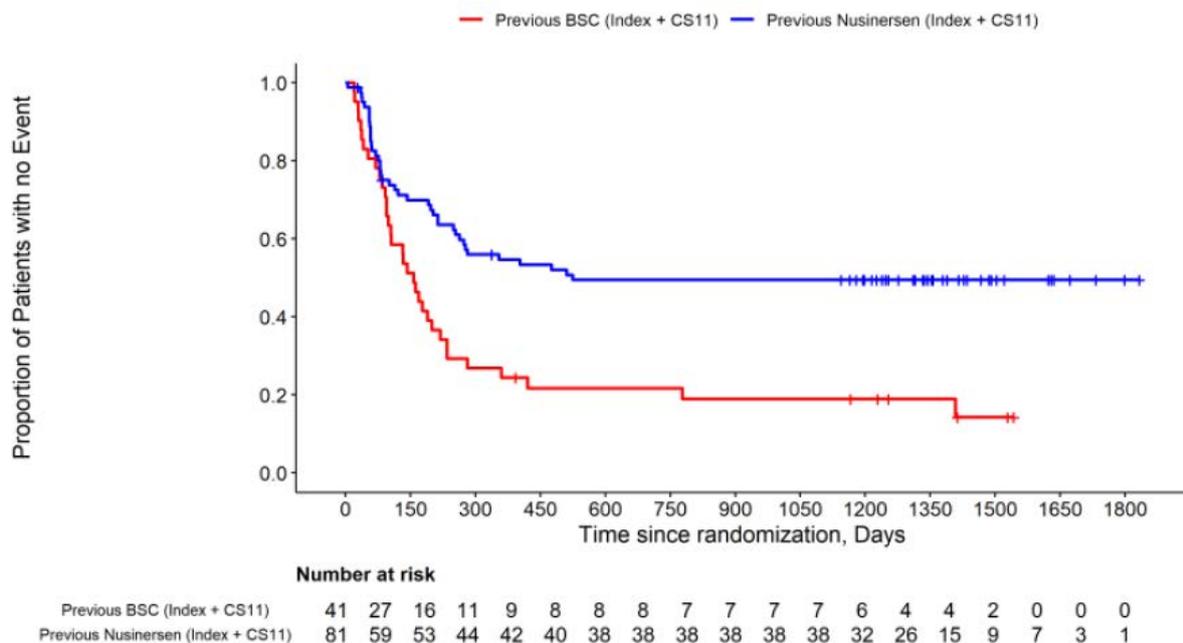


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019

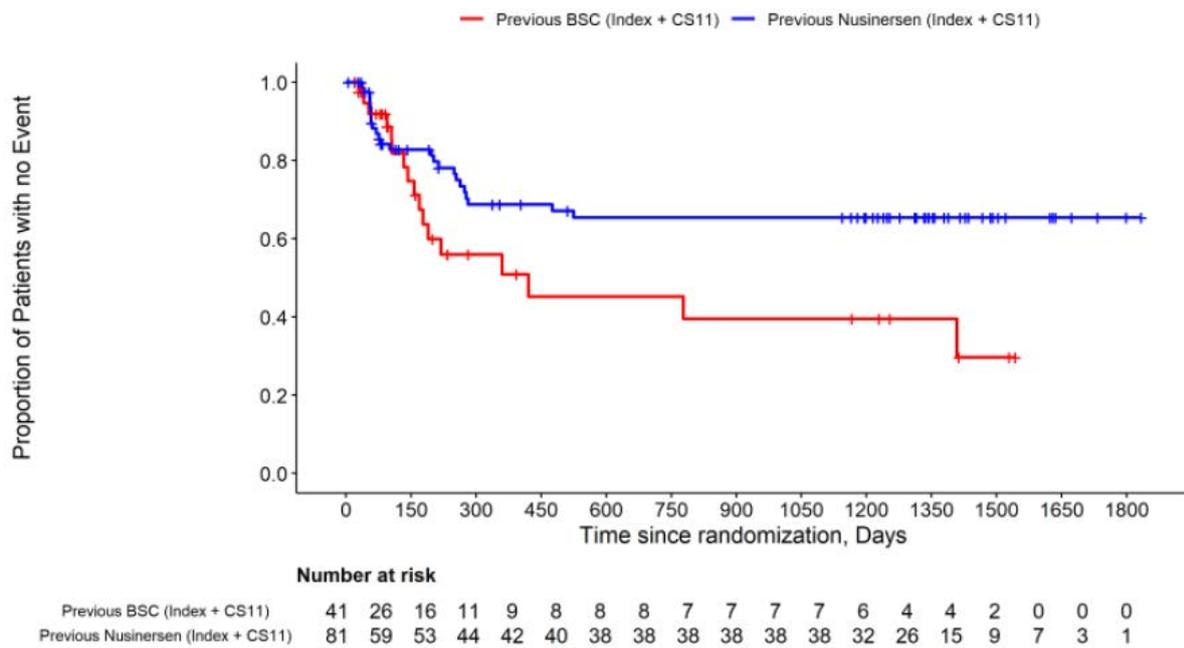


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, dauerhafte Beatmung, Studie SHINE-ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019

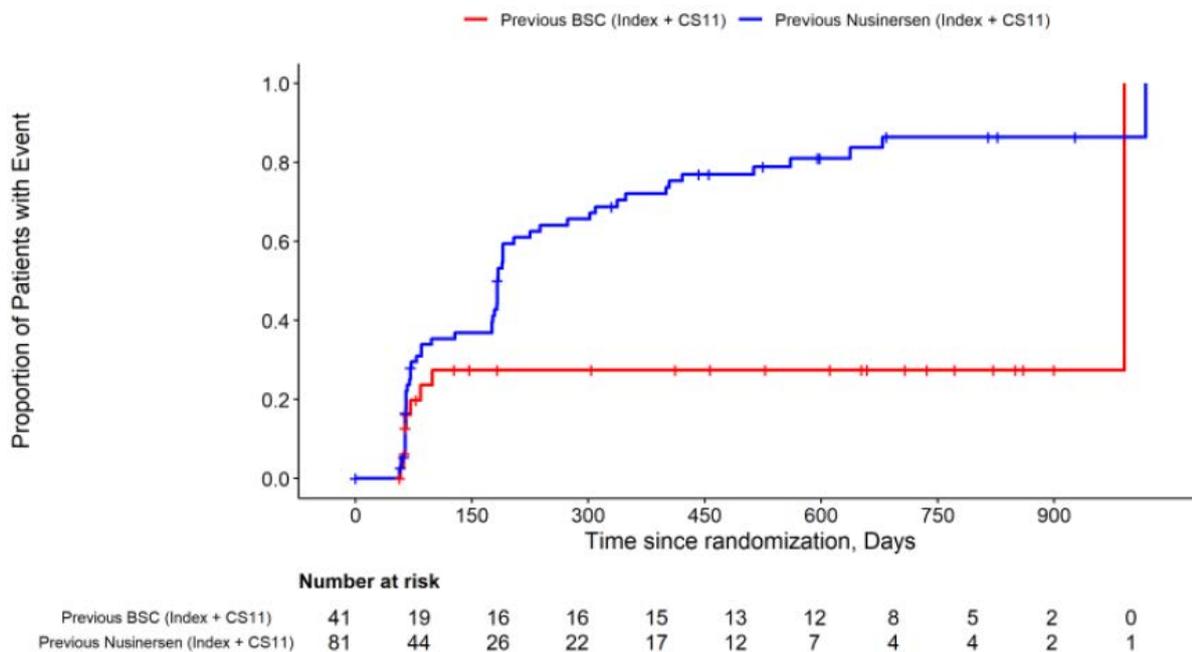


Abbildung 10: Kumulative Verteilungsfunktion zur Symptomatik, Erreichen motorischer Meilensteine (HINE – Subskala 2), Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019

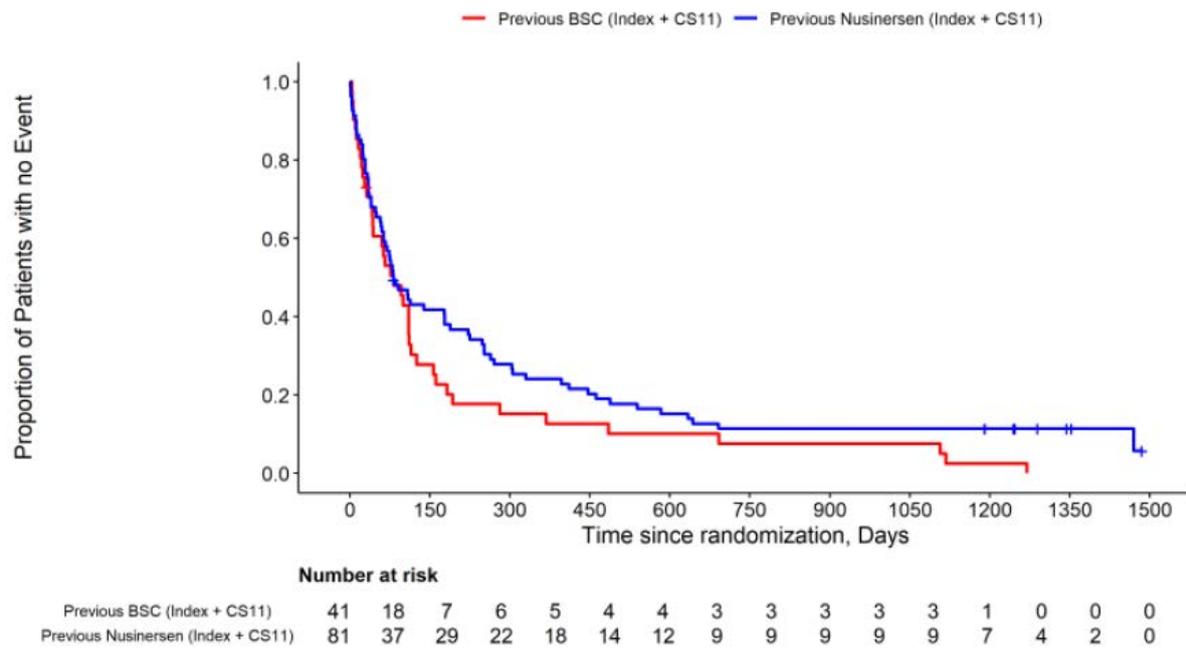


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie SHINE- ENDEAR (Studienbeginn mit ENDEAR), Datenschnitt: 27.08.2019

Anhang C – Studie CHERISH (Fragestellung 2)**C.1 – Studien- und Interventionscharakteristika**

Tabelle 34: Charakterisierung der Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CHERISH	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter von 2–12 Jahren bei Studienbeginn ▪ Symptombeginn im Alter > 6 Monate ▪ einem HFMSE-Wert ≥ 10 und ≤ 54 bei Studienbeginn ▪ die frei sitzen konnten, aber nie in der Lage waren, frei zu gehen^b ▪ ohne schwere Beeinträchtigungen^c 	Nusinersen (N = 84) Scheinintervention (N = 42)	Studienbeginn: ≤ 28 Tage Behandlung: geplant 9 Monate (bis Tag 274) ^d Beobachtung: geplant 6 Monate (bis Tag 456) ^{d, e, f}	24 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Schweden, Spanien, Südkorea und USA Geplant: 11/2014–06/2017 ^d Interimsanalyse: 31.08.2016 finaler Datenschnitt: 03.03.2017	primär: HFMSE, Änderung zu Monat 15 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 34: Charakterisierung der Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A 2.</p> <p>b. In Modul 4 A.2 wird eine Mindeststrecke von 50 m angegeben, um eine Patientin / einen Patienten als selbstständig gehend einzustufen. In der Publikation Mercuri [30] wird die Mindeststrecke als 15 Fuß angegeben, was etwa 5 m entspricht.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit Ateminsuffizienz (definiert als medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht invasiven Beatmung für > 6 Stunden während eines Zeitraums von 24 Stunden), der medizinischen Notwendigkeit einer Magensonde nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüf arztes, schweren Kontrakturen oder schwerer Skoliose durften nicht an der Studie teilnehmen</p> <p>d. Die Studie wurde aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises der präspezifizierten Interimsanalyse frühzeitig beendet. Es ergibt sich eine patientenindividuelle Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer umfasst 450,5 Tage für den Nusinersen-Arm und 450,0 Tage für den Scheininterventionsarm.</p> <p>e. Nach dem letzten Studienbesuch oder im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf den Daten der geplanten Interimsanalyse konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen.</p> <p>f. Die Nachbeobachtung begann nach der letzten Gabe von Nusinersen bzw. der Scheinintervention an Tag 275 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.</p> <p>HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 35: Charakterisierung der Intervention, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie	Intervention	Vergleich
CHERISH	<p>Nusinersen 12-mg als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 29, 85 und 274</p> <p>Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.</p> <p>Eine Verzögerung der Dosierung bis 4 Wochen war z. B. im Falle einer auftretenden Begleiterkrankung, die die sichere Verabreichung der Studienmedikation gefährden würde, erlaubt.</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphénylbutyrat), Biologika oder Medizinprodukte innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn oder 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs, je nachdem, welche Zeitspanne größer ist ▪ Valproat, Hydroxyharnstoff innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Gentherapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie <u>nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes</u> zur Behandlung von Nebenwirkungen und zur Gewährleistung einer adäquaten unterstützenden Versorgung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (siehe Beispiele unter nicht erlaubte Vorbehandlung) 	<p>Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken (keine Lumbalpunktion) an den Studientagen 1, 29, 85 und 274</p>
<p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie</p>		

C.2– Patientencharakteristika

Tabelle 36: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen ^a N = 84	Scheinintervention ^a N = 42
CHERISH		
Alter bei Studienbeginn [Jahre], Median [Q1; Q3]	4,0 [2,0; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	50 / 50
geografische Region, n (%)		
Nordamerika	47 (56)	23 (55)
Europa	28 (33)	14 (33)
Asien-Pazifik-Raum	9 (11)	5 (12)
Alter bei Symptombeginn [Monate], Median [Q1; Q3]	10 [9; 13]	11 [9; 13]
Alter bei SMA-Diagnose [Monate], Median [Q1; Q3]	18 [16; 22]	18 [15; 20]
jemals erreichte motorische Meilensteine, n (%)		
selbstständiges Sitzen	84 (100)	42 (100)
freies Stehen	11 (13)	12 (29)
Gehen mit Unterstützung oder selbstständiges Gehen ^b	20 (24)	14 (33)
Anzahl jemals erreichter WHO Meilensteine, MW (SD)	1,4 (1,0)	1,5 (1,0)
WHO motorische Meilensteine zu Studienbeginn, n (%)		
selbstständiges Sitzen	84 (100)	42 (100)
Krabbeln	16 (19)	8 (19)
Stehen mit Unterstützung	9 (11)	8 (19)
Gehen mit Unterstützung	7 (8)	3 (7)
freies Stehen	3 (4)	3 (7)
selbstständiges Gehen	0 (0)	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Rollstuhl, n (%)	64 (76)	29 (69)
Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie, n (%)	78 (93) ^c	38 (90)
Anzahl der SMN2-Kopien, n (%)		
2 Kopien	6 (7)	4 (10)
3 Kopien	74 (88)	37 (88)
4 Kopien	2 (2)	1 (2)
unbekannt	2 (2)	0 (0)
RULM Score, MW (SD)	19,4 (6,2)	18,4 (5,7)
HFMSE Score, MW (SD)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	1 (1)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 36: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nusinersen ^a N = 84	Scheinintervention ^a N = 42
<p>a. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>b. in Modul 4 A.2 wird eine Mindeststrecke von 50 m angegeben, um eine Patientin/einen Patienten als selbstständig gehend einzustufen. In der Publikation Mercuri [30] wird die Mindeststrecke als 15 Fuß angegeben, was etwa 5 m entspricht.</p> <p>c. Für 1 Patientin oder 1 Patient im Nusinersen-Arm fehlte die Angabe.</p> <p>MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Revised Upper Limb Module; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich; WHO: World Health Organization</p>		

C.3 – Ergebnisse

Tabelle 37: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen ^a		Scheinintervention ^a		Nusinersen ^a vs. Scheinintervention ^a
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^b Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^b Anzahl Ereignisse	Rate Ratio [95 %-KI] ^b ; p-Wert
CHERISH					
Morbidität					
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse ^c	84	0,11 [0,05; 0,22] 11	42	0,25 [0,11; 0,55] 14	0,43 [0,15; 1,25]; 0,123
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	84	0 (0)	42	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	84	78 (93)	42	42 (100)	–
SUEs			keine verwertbaren Daten ^d		
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten ^d		
<p>a. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>b. negative Binomialregression mit Behandlung und Alter nach Studienbeginn als unabhängige Variablen</p> <p>c. Zusammenfassung aus SUEs, die in die der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre SOC oder sekundäre SOC eingestuft wurden;</p> <p>d. hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (siehe Abschnitt 2.3.2.1)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 38: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen ^a			Scheinintervention ^a			Nusinersen ^a vs. Scheinintervention ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^c (SE)	
CHERISH							
Morbidity							
Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME) ^d	84	22,4 (8,3)	3,9 (0,5)	42	19,9 (7,2)	-1,0 (0,7)	4,92 [3,29; 6,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,56; 1,34]
Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM) ^d	84	19,4 (6,2)	4,2 (0,4)	42	18,4 (5,7)	0,5 (0,5)	3,68 [2,39; 4,98]; < 0,001 Hedges' g: 0,67 [0,29; 1,06]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PedsQL 4.0 (Patientenbeurteilung) ^e ^d							
Gesamtscore	21	60,6 (12,0)	4,5 (4,0)	8	69,3 (15,1)	-2,3 (6,3)	6,79 [-7,97; 21,54]; 0,384
Körperlicher Bereich	21	47,8 (20,7)	0,7 (5,9)	8	59,1 (19,3)	-1,2 (9,3)	-
Emotionaler Bereich	21	69,8 (24,4)	3,8 (5,0)	8	76,3 (20,7)	-2,2 (7,8)	-
Sozialer Bereich	21	63,1 (21,4)	15,8 (5,1)	8	67,5 (26,0)	4,6 (8,0)	-
Schule / Kindergarten	21	69,9 (16,3)	0,7 (3,9)	8	80,9 (12,2)	-15,6 (6,1)	-
PedsQL 3.0 (Patientenbeurteilung) ^d							
Neuromuskuläre Erkrankung	21	75,0 (13,4)	-2,2 (4,4)	8	69,0 (18,9)	0,8 (7,1)	-3,01 [-19,99; 13,97]; 0,734
Kommunikation					keine verwertbaren Daten ^f		
Möglichkeiten der Familie					keine verwertbaren Daten ^f		
PedsQL 4.0 (Elternbeurteilung)					keine verwertbaren Daten ^g		
PedsQL 3.0 (Elternbeurteilung)					keine verwertbaren Daten ^g		

Tabelle 38: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen ^a			Scheinintervention ^a			Nusinersen ^a vs. Scheinintervention ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW ^c (SE)	
<p>a. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Adjustierte Mittelwertänderungen wurden mittels linearer Modelle mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt berechnet und nach Alter bei Studienbeginn und Wert zum Studienbeginn adjustiert. Bei fehlenden Werten wurde eine multiple Imputation mittels einer ANCOVA mit der Behandlung (Scheinintervention, Nusinersen) als fixem Effekt und den Kovariaten Alter bei Studienbeginn sowie Wert zum Studienbeginn durchgeführt. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Motorik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre</p> <p>f. Die Bereiche Kommunikation und Möglichkeiten der Familie wurden nur von Patientinnen und Patienten ≥ 8 Jahre ausgefüllt. Das betraf an Tag 456 nur 2 Patientinnen und Patienten ausschließlich im Nusinersen-Arm.</p> <p>g. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für Kinder ≥ 5 Jahre direkt über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über die Patientenversion des PedsQL abgebildet. Für die Eltern / Betreuer-Version des PedsQL liegen keine separaten Auswertungen für Kinder < 5 Jahren vor.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HFMS: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

C.4 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 39: Häufige UEs^a, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen ^c N = 84	Scheinintervention ^c N = 42
CHERISH		
Gesamtrate UEs	78 (93)	42 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (42)	17 (40)
Erbrechen	24 (29)	5 (12)
Obstipation	5 (6)	5 (12)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (45)	18 (43)
Fieber	36 (43)	15 (36)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (75)	35 (83)
Nasopharyngitis	20 (24)	15 (36)
Infektion der oberen Atemwege	25 (30)	19 (45)
Gastroenteritis	10 (12)	8 (19)
Ohreninfektion	7 (8)	5 (12)
Pneumonie	4 (5)	8 (19)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (31)	5 (12)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (5)	5 (12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	30 (36)	13 (31)
Rückenschmerzen	21 (25)	0 (0)
Gelenkkontraktur	4 (5)	7 (17)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (36)	7 (17)
Kopfschmerzen	24 (29)	3 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (44)	17 (40)
Rhinorrhoe	6 (7)	7 (17)
Husten	21 (25)	9 (21)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (15)	6 (14)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 23.0		
c. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 40: Häufige SUEs^a, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen ^c N = 84	Scheinintervention ^c N = 42
SOC^b PT^b		
CHERISH		
Gesamtrate SUEs	14 (17)	12 (29)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (12)	11 (26)
Pneumonie	2 (2)	6 (14)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (4)	3 (7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0 c. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 41: Abbrüche wegen UEs, Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nusinersen ^b N = 84	Scheinintervention ^b N = 42
SOC PT		
CHERISH		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^a	0 (0)	0 (0)
<p>a. Für Abbrüche wegen UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. b. Die Behandlung sollte vor dem Hintergrund einer unterstützenden Begleittherapie erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung in der Studie vor, um von einer dem deutschen Versorgungskontext entsprechenden bestmöglichen supportiven Therapie auszugehen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?