

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-assoziiierter SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC ^b
2	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Typ 3 und Typ 4)	
3	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter 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-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
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). 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) mitefassen. 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.