

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 Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im Survival of Motor Neuron (SMN)1-Gen und entweder einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA oder bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

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. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge der Einführung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine immer wichtiger werdende Patientenpopulation ab. Daher ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit	
1	SMA Typ 1	Nusinersen
2	SMA Typ 2	
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen

a. Dargestellt ist jeweils 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 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.

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

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 SMA Typ 1
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3
- Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1

Vom pU vorgelegte Evidenz

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Der pU legt deshalb einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der pU schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 zu Onasemnogen-Abeparvovec die 1-armigen Studien AVXS-101-CL-101 (nachfolgend als Studie START bezeichnet), AVXS-101-CL-302 (nachfolgend als Studie STRIVE-EU bezeichnet) und AVXS-101-CL-303 (nachfolgend als Studie STRIVE-US bezeichnet) ein. Zu Nusinersen schließt der pU die RCT ISIS 396443-CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) und die 1-armige Studie ISIS 396443-CS3A (nachfolgend als Studie CS3A bezeichnet) sowie die Verlängerungsstudie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) zur Studie ENDEAR (SHINE-ENDEAR) und zur Studie CS3A (SHINE-CS3A) ein.

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu Nusinersen abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Evidenz zu Onasemnogen-Abeparvovec

- Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US

In die 1-armigen Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US wurden Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, 2 SMN2-Genkopien, klinischen SMA-Symptomen und einem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung von maximal 6 Monaten eingeschlossen. Die Patientenpopulationen umfassen die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

In die Studie START wurden 15 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1 [niedrige Dosierung]: N = 3, Kohorte 2 [therapeutische Dosierung]: N = 12), in die Studie STRIVE-EU 33 Patientinnen und Patienten und in die Studie STRIVE-US 22 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Bis auf Kohorte 1 der Studie START erfolgte insgesamt die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in allen 3 Studien gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Kohorte 1 wird aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht weiter berücksichtigt. Neben der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen

- Studie ENDEAR

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine doppelblinde RCT. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate sowie 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen.

Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm (N = 81) relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilzunehmen.

- Studie CS3A

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine 1-armige Dosisescalationsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie einem Alter bei Symptombeginn ≥ 21 Tage und < 6 Monate eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 21 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen behandelt wurden. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilnehmen.

- Studie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Fachinformation mit Nusinersen behandelt. Es liegen keine Angaben zu supportiven Maßnahmen vor. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet. Für die vorliegende Fragestellung sind nur die Gruppen der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten, die bereits in den Studien ENDEAR und CS3A mit Nusinersen behandelt wurden (nachfolgend als SHINE-ENDEAR bzw. SHINE-CS3A bezeichnet).

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für Onasemnogen-Abeparvovec die gepoolte Population aus den Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US. Für Nusinersen verwendet der pU für die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse der gepoolten Population der Studien SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A. Für die Schadenendpunkte zieht der pU auf Nusinersenseite die gepoolten Sicherheits-Populationen der Studien ENDEAR und CS3A für den Vergleich heran.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Studienarme

Die vom pU herangezogenen Studien entsprechen grundsätzlich der Fragestellung. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien jedoch mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Dabei wird in der vorliegenden Datenkonstellation unter anderem eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen vorausgesetzt. Diese ist im vorgelegten Vergleich jedoch nicht gegeben:

- Deutlich unterschiedliche Krankheitsdauer

Obgleich die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei Symptombeginn ähnlich alt waren, waren die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Genterapie in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien deutlich jünger im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten in den Nusinersen-Studien bei der 1. Dosis. Damit unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten auch deutlich bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, gemessen als Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Genterapie (START: 8,7 Wochen, STRIVE-EU: 10,8 Wochen, STRIVE-US: 7,8 Wochen vs. ENDEAR: 15,4 Wochen, CS3A: k. A., unter Berücksichtigung vorliegender Parameter wird ein mittlerer Zeitraum von 13,8 Wochen angenommen).

Die Krankheitsdauer stellt einen sehr bedeutsamen Confounder dar. So wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen gezeigt, dass die Effektivität der Behandlung umso größer ist, je früher die in die Studie ENDEAR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach

Symptombeginn mit Nusinersen behandelt werden. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei den Endpunkten Tod oder dauerhafte Beatmung, dauerhafte Beatmung und das Erreichen motorischer Meilensteine (gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination[HINE]-Subskala 2) nur in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (N = 34). Diese Subgruppe hat jedoch insgesamt ein vergleichbares medianes Alter bei 1. Dosis und eine vergleichbare mediane Erkrankungsdauer zu den Patientinnen und Patienten, die in die Onasemnogen-Studien eingeschlossen wurden. Werden zu Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass der Effekt beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird.

- Unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich respiratorischer Morbidität

Weiterhin ist bei der Interpretation der vom pU vorgelegten Ergebnisse zu berücksichtigen, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik unterscheiden. Potenziell wurden damit in die Nusinersen-Studien Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse zu Studienbeginn im Vergleich zu den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien eingeschlossen. Angaben zur Beatmung unterteilt nach Art und Dauer der Beatmung liegen für keine der Studien vor. Darüber hinaus können in Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn anhand der vorliegenden Angaben der Patientencharakteristika keine eindeutigen Aussagen zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen getroffen werden.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU legt in seinem Dossier für präsymptomatische Patientinnen und Patienten keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen vor. Zwar identifiziert der pU für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende,

1-armige Studie AVXS-101-CL-304 (nachfolgend als Studie SPRINT bezeichnet) und für Nusinersen die 1-armige Studie 232SM201 (im Folgenden als Studie NURTURE bezeichnet) mit präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 2 oder 3 SMN2-Genkopien, die zum Zeitpunkt der 1. bzw. einmaligen Behandlung mit der Studienmedikation nicht älter als 6 Wochen sein durften. Der pU führt allerdings keinen Vergleich der Studien SPRINT und NURTURE durch.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec.

Tabelle 3: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.