



IQWiG-Berichte – Nr. 1104

**Nusinersen  
(spinale Muskelatrophie) –  
Addendum zum Auftrag A20-114**

**Addendum**

Auftrag: A21-43  
Version: 1.0  
Stand: 30.04.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A20-114

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

08.04.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-43

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Virginia Seiffart
- Lars Beckmann
- Sibylle Sturz
- 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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Bewertung des Endpunkts Hospitalisierungen .....	2
2.1.2 Bewertung des Endpunkts motorische Funktionsfähigkeit (erhoben mittels CHOP INTEND) .....	3
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
<b>2.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Bewertung des Endpunkts krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs .....	8
2.2.2 Bewertung der spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen) .....	9
2.2.3 Bewertung der Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH .....	9
<b>2.3 Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Bewertung der Ergebnisse der Studie NURTURE für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien .....	10
2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
<b>2.4 Zusammenfassung</b> .....	<b>15</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>16</b>
<b>Anhang A – Fragestellung 1: Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen</b> .....	<b>19</b>
<b>Anhang B – Fragestellung 2</b> .....	<b>20</b>
<b>B.1 – Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen sowie der UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen</b> .....	<b>20</b>
<b>B.2 – Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-CHERISH</b> .....	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität), Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Placebo + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) .....	5
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2) .....	11
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen) – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2, Krankheitsdauer < 25 Monate) .....	13
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2, Krankheitsdauer < 25 Monate) .....	14
Tabelle 5: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 6: Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) .....	19
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2).....	20

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019.....	21
Abbildung 2: Verlaufskurve für den Endpunkt HFMSE, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019.....	21
Abbildung 3: Verlaufskurve für den Endpunkt RULM, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019.....	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019 .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-114 (Nusinersen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Nusinersen in Modul 4 A.1 [2] für Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) und frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Fragestellung 1) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ENDEAR [3-7] vorgelegt. Die Studie wurde für die Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen [1]. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Fragestellung 2) hat der pU die RCT CHERISH [8-10] vorgelegt. Die Studie wurde aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung von Best supportive Care (BSC) gemäß dem Versorgungsstandard in Deutschland nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ergebnisse der Studie wurden ergänzend im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt [1].

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA (Fragestellung 3) hat der pU in seinem Dossier in Modul 4 A.3 [2] Ergebnisse der 1-armigen Studie NURTURE mit Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA vorgelegt [11-13]. Die 1-armige Studie NURTURE war für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Im Rahmen der Dossierbewertung wurde für präsymptomatische Patientinnen und Patienten eingeschränkt auf 2 SMN2-Genkopien ein Zusatznutzen durch Übertragung der Evidenz der Studie ENDEAR bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn abgeleitet [1].

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Ergebnisse der Patientengruppe der SHINE-Studie, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie CHERISH aufgenommen wurden (Langzeitdaten SHINE-CHERISH)
- Ergebnisse der Studie NURTURE für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien
- Mittelwertdifferenzen für den Endpunkt Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP INTEND) (Studie ENDEAR)
- Endpunkt „Hospitalisierungen“ (Studie ENDEAR und CHERISH)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

In den nachfolgenden Abschnitten werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Die Bewertung teilt sich wie folgt auf:

- Abschnitt 2.1: Bewertung der Endpunkte Hospitalisierungen und motorische Funktionsfähigkeit (erhoben mittels CHOP INTEND) zu Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn [infantile Form, SMA Typ 1])
- Abschnitt 2.2: Bewertung des Endpunkts Hospitalisierungen sowie der Ergebnisse der Patientengruppe der SHINE-Studie, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie CHERISH aufgenommen wurden (Langzeitdaten SHINE-CHERISH) zu Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn [SMA Typ 2]).
- Abschnitt 2.3: Bewertung der Ergebnisse der Studie NURTURE für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien zu Fragestellung 3 (präsymptomatische Patientinnen und Patienten)

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1, Fragestellung 1) wurde für die Nutzenbewertung die Studie ENDEAR herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, 2 Survival-of-Motor-Neuron[SMN]2-Genkopien und einem Alter zu Studienbeginn  $\leq 7$  Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate eingeschlossen wurden. Das Design der Studie sowie die Charakterisierung der Interventionen und der Studienpopulationen sind in der Nutzenbewertung A20-114 [1] dargestellt.

Im vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung der vom pU in Modul 4 A.1 [2] für die Studie ENDEAR vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Hospitalisierungen und motorische Funktionsfähigkeit erhoben mittels CHOP INTEND.

#### 2.1.1 Bewertung des Endpunkts Hospitalisierungen

Für den Endpunkt Hospitalisierungen legt der pU in seinem Dossier Auswertungen zur Häufigkeit der Hospitalisierungen (Rate Ratio) und zur Zeit bis zur Hospitalisierung vor [2]. Dabei wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund einer „Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“, aufgrund von Symptomen nach „Dosierung bzw. Scheinintervention unter BSC“, aufgrund von „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)“ oder aufgrund von „zusätzlichen Untersuchungen“ (z. B. geplanter Eingriff) erfasst. Die „Überwachung zur allgemeinen Beobachtung“ schloss Behandlungen ein, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation bzw. Scheinintervention unter BSC stehen oder aufgrund von UEs oder SUEs erfolgten. „Dosierung bzw. Scheinintervention unter BSC“

schloss Behandlungen aus Sicherheitsgründen (nicht aus bestimmten Gründen wie z. B. UE oder SUE) ein. „SUE“ schloss Behandlungen aufgrund eines SUEs ein. „Zusätzliche Untersuchungen“ schloss geplante Behandlungen (z. B. Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen und nicht aufgrund eines UEs) ein. Die Erhebung des Endpunkts Hospitalisierung sowie die Auswertung der Häufigkeit waren prädefiniert.

Der Endpunkt Hospitalisierungen wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen nicht herangezogen, da gemäß Operationalisierung auch Ereignisse wie geplante Eingriffe oder die Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, die nicht mit der Krankheit assoziiert sein müssen, enthalten sein können.

### **Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen**

Unabhängig von der Relevanz des Endpunkts Hospitalisierungen für die Nutzenbewertung von Nusinersen, werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von Hospitalisierungen (Rate Ratio) in Anhang A, Tabelle 6 dargestellt. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC.

#### **2.1.2 Bewertung des Endpunkts motorische Funktionsfähigkeit (erhoben mittels CHOP INTEND)**

Der pU legt in seinem Dossier für die Motorik Ergebnisse für die Hammersmith-Infant-Neurological-Examination(HINE)-Subskala 2 sowie für den CHOP INTEND vor. Für die Nutzenbewertung von Nusinersen wurden für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine die Ergebnisse der Responderanalysen 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. Das vorgelegte Responsekriterium ist zudem augenscheinlich. Der CHOP INTEND bildet dagegen die motorische Funktionsfähigkeit ab. Die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND wurden in der Nutzenbewertung von Nusinersen zwar nicht dargestellt, es wurde jedoch beschrieben, dass die Ergebnisse in dieselbe Richtung wie die herangezogenen Ergebnisse der HINE-Subskala 2 zeigen [1]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU vorgelegten Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND beauftragt.

Der CHOP INTEND ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit [14,15]. 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 bis 64 Punkten, wobei höhere Werte einer besseren motorischen Funktionsfähigkeit entsprechen. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Mittelwertdifferenzen des CHOP INTEND werden für die Beurteilung der motorischen Funktionsfähigkeit von Patientinnen und Patienten mit Typ 1 SMA zusätzlich zu den in der Dossierbewertung A20-114 dargestellten Ergebnissen zur HINE-

Subskala 2 [1] zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und gemeinsam bewertet (siehe Abschnitt 2.1.3).

### **Verzerrungspotenzial**

Für die Ergebnisse des Endpunkts motorische Funktionsfähigkeit erhoben mittels CHOP INTEND liegt aufgrund des hohen und zwischen den Therapiearmen differierenden Anteils fehlender Werte zu Studienbeginn (Unterschied > 10 %) ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der hohe und zwischen den Armen unterschiedliche Anteil fehlender Werte im Studienverlauf ist durch den vorzeitigen Abbruch der Studie ENDEAR aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen bedingt.

### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit erhoben mittels CHOP INTEND sind in Tabelle 1 dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Nusinersen + BSC			Placebo + BSC			Nusinersen + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Zeitpunkt MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Zeitpunkt MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>ENDEAR</b>							
<b>Morbidity</b>							
motorische Funktionsfähigkeit (CHOP INTEND) <sup>c</sup>							
Tag 64	73	27,3 (7,9)	3,97 (0,87)	33	29,0 (7,9)	-3,02 (1,32)	6,98 [3,79; 1,02]; < 0,001 Hedges' g 1,04 [0,60; 1,47]
Tag 183	59	27,3 (7,9)	8,92 (1,09)	23	29,0 (7,9)	-10,29 (1,80)	1,92 [1,49; 2,35]; < 0,001 Hedges' g 2,28 [1,68; 2,88]
Tag 302	36	27,3 (7,9)	10,89 (1,43)	16	29,0 (7,9)	-9,71 (2,21)	2,06 [1,51; 2,61]; < 0,001 Hedges' g 2,55 [1,77; 3,33]
Tag 394	26	27,3 (7,9)	13,55 (1,59)	11	29,0 (7,9)	-10,90 (2,53)	2,45 [1,82; 3,07]; < 0,001 Hedges' g 2,91 [1,92; 3,91]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  b. Lineare Modelle mit den Kovariaten Krankheitsdauer bei Screening und Alter bei Symptombeginn  c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMA: spinale Muskelatrophie</p>							

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse des Endpunkts motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND ist aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe oben) reduziert. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird jedoch trotz dieses Verzerrungspotenzials wegen der Effektgrößen im Verlauf der Studie nicht herabgestuft (siehe unten). Daher können für diesen Endpunkt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND zeigt sich zu allen Messzeitpunkten im Studienverlauf (Tag 64, Tag 183, Tag 302 und Tag 394)

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC. Da das Konfidenzintervall für Hedges'  $g$  zu allen Zeitpunkten vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  liegt, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. Für diesen Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zu Studienbeginn vor. Der beobachtete Effekt wird im Studienverlauf größer, wobei auch das Ausmaß, gemessen am Konfidenzintervall, trotz einer zunehmenden Unsicherheit aufgrund des vorzeitigen Studienendes und der damit einhergehenden fehlenden Werten, größer wird. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND.

### **Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen anhand des CHOP INTEND wurde auf Basis der Mittelwertdifferenzen keine relevante Effektmodifikation durch das Geschlecht (männlich / weiblich) oder die Krankheits schwere (Alter bei Symptombeginn  $\leq 12$  Wochen /  $> 12$  Wochen) identifiziert. Für das Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer ( $\leq 12$  Wochen /  $> 12$  Wochen) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation zu den Tagen 64, 183 und 302. Zu Tag 183 und Tag 302 sind die Effekte in beiden Subgruppen statistisch signifikant und relevant. Lediglich zu Tag 64 besteht ein Unterschied zwischen den Subgruppen nach Krankheitsdauer: Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen gibt es einen statistisch signifikanten und relevanten Unterschied zum Vorteil von Nusinersen + BSC im Vergleich zu Scheinintervention + BSC, für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $> 12$  Wochen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da das Konfidenzintervall für Hedges'  $g$  nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$  liegt, wird dies nicht als relevanter Effekt interpretiert. Da dieser Unterschied zwischen den Subgruppen nach Krankheitsdauer nach Tag 64 im Studienverlauf nicht fortbesteht, wird er nicht weiter berücksichtigt.

### **2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND**

Der Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit, gemessen über den CHOP INTEND, 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 Funktionsfähigkeit grundsätzlich schwer beeinträchtigt ist. Dies zeigt sich daran, dass die motorische Funktionsfähigkeit der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn entgegen einer normalen motorischen Entwicklung ihrem Alter entsprechend eingeschränkt war (mittlere Werte des CHOP INTEND zu Studienbeginn: 27,3 im Nusinersen-Arm vs. 29,0 im BSC-Arm) [16].

### **Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den CHOP INTEND**

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nusinersen + BSC im Vergleich zur Scheinintervention + BSC. Das Ausmaß des Effekts ist nicht quantifizierbar.

#### **Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Für die Beurteilung der Motorik (Endpunktkategorie Morbidität) von Patientinnen und Patienten mit frühem Symptombeginn (SMA Typ 1) liegen Ergebnisse für die Endpunkte motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND und Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2 vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse beider Endpunkte gemeinsam betrachtet. Dabei zeigt sich für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2 für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen im Vergleich zu BSC (siehe A20-114 [1]). Für den Endpunkt motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND liegt unabhängig von der Krankheitsdauer ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Effekts ist nicht quantifizierbar, unterstützt jedoch aufgrund der Größe des Effekts die Ergebnisse des Endpunkts Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die HINE-Subskala 2 in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit kurzer Krankheitsdauer. Insgesamt ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit kurzer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen für die Motorik ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von  $> 12$  Wochen liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber BSC vor.

In der Gesamtschau aller Endpunkte ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Nusinersen aus der Dossierbewertung A20-114 durch die zusätzliche Betrachtung des Endpunkts motorische Funktionsfähigkeit gemessen über den CHOP INTEND nicht.

#### **2.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2, Fragestellung 2) wurde die vom pU in Modul 4 A.2 [2] vorgelegte RCT CHERISH aufgrund des fehlenden Nachweises einer adäquaten Umsetzung von BSC gemäß dem Versorgungsstandard in Deutschland nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studiencharakteristika sowie die Ergebnisse der Studie sind ergänzend im Anhang der Dossierbewertung A20-114 dargestellt [1].

Für Patientinnen und Patienten, die an der Studie CHERISH teilgenommen hatten, bestand nach dem letzten Studienbesuch die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE [17,18] teilzunehmen. Der pU stellt die Daten der Studie SHINE in Modul 4 A.4 für den Vergleich einer frühen versus einer späten Nusinersen-Gabe dar [2]. Diese Auswertung der Studie SHINE

wurde für die Nutzenbewertung von Nusinersen nicht berücksichtigt, da sich aus den Ergebnissen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ableiten lassen. Aufgrund der fehlenden Relevanz der Studie CHERISH für die Nutzenbewertung von Nusinersen wurde zudem von einer Betrachtung der Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen abgesehen. Eine Beschreibung der Studie SHINE findet sich in der Dossierbewertung A20-114 [1].

Im vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung der vom pU in Modul 4 A.2 für die Studie CHERISH vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs. Zudem werden die Ergebnisse der Patientengruppe der SHINE-Studie, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie CHERISH aufgenommen wurden (Langzeitdaten SHINE-CHERISH) zu Fragestellung 2 bewertet.

Zusätzlich zu der vom G-BA beauftragten Bewertung werden die Ergebnisse der spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen der Studie CHERISH dargestellt.

### **2.2.1 Bewertung des Endpunkts krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs**

Krankheitsbezogene Hospitalisierungen waren definiert als SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde. Die Einstufung eines SUEs als krankheitsbezogene Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Die Operationalisierung des Endpunkts wird als sinnvoll erachtet um krankheitsbezogene Hospitalisierungen abzubilden.

Für den Endpunkt krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs legt der pU in Modul 4 A.2 [2] Auswertungen zur Häufigkeit dieser Hospitalisierungen (Rate Ratio) und zur Zeit bis zum Ereignis vor. Die Erhebung des Endpunkts krankheitsbezogene Hospitalisierungen sowie die Auswertung zur Häufigkeit waren prädefiniert.

### **Ergebnisse des Endpunkts krankheitsbezogene Hospitalisierungen**

Unabhängig von der Relevanz der Studie CHERISH für die Nutzenbewertung von Nusinersen, werden die Ergebnisse zur Häufigkeit von krankheitsbezogenen Hospitalisierungen basierend auf SUEs (Rate Ratio) in Anhang B.1, Tabelle 7 dargestellt. Diese zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nusinersen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der beobachtete Effekt zugunsten von Nusinersen maßgeblich auf die in diesem Endpunkt enthaltenen schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse (11 Ereignisse bei 84 Patientinnen und Patienten im Nusinersen-Arm, 14 Ereignisse bei 42 Patientinnen und Patienten im Scheininterventionsarm) zurückzuführen ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt schwerwiegende respiratorische Ereignisse sind in der Dossierbewertung A20-114 im Anhang dargestellt [1]. Hier zeigte sich kein Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Nusinersen.

## **2.2.2 Bewertung der spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen)**

Auf Basis der in der Studie CHERISH aufgetretenen häufigen UEs und SUEs und deren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz wurden die spezifischen UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen identifiziert. Diese wurden in der Nutzenbewertung A20-114 nicht dargestellt, da die Studie CHERISH nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

### **Ergebnisse der Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen**

Unabhängig von der Relevanz der Studie CHERISH für die Nutzenbewertung von Nusinersen, werden die Ergebnisse zu den spezifischen UE-Endpunkten Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen ergänzend in Anhang B.1, Tabelle 7 dargestellt. Für alle 3 Endpunkte zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nusinersen.

## **2.2.3 Bewertung der Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH**

Nachfolgend wird nur die Gruppe der SHINE-Studie betrachtet, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie CHERISH aufgenommen wurden (nachfolgend als SHINE-CHERISH bezeichnet). Dabei gingen bis auf 1 Patientin bzw. 1 Patient alle Patientinnen und Patienten, die die Studie CHERISH beendet haben, in die Studie SHINE-CHERISH über (42 Kinder, die in der Studie CHERISH mit einer Scheinintervention behandelt wurden [Gruppe 2 A] und 83 Kinder, die in der Studie CHERISH Nusinersen erhalten [Gruppe 2 B]). Das Design der Studie umfasste eine verblindete Aufdosierungsphase (Injektionen an den Tagen 1, 29 und 85), in deren Anschluss die Patientinnen und Patienten aus beiden Gruppen unverblindet Nusinersen als Erhaltungsdosis alle 4 Monate erhielten. Abweichend von der Fachinformation, die eine Behandlung mit 4 Aufsättigungsdosen (Tag 0, 14, 28 und 63) vorsieht, wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie SHINE-CHERISH an den Studientagen 1, 29 und 85 (Aufsättigung) mit Nusinersen behandelt [19]. Dabei entspricht Tag 0 in der Fachinformation dem Tag 1 in der Studie. 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.

### **Ergebnisse der Studie SHINE-CHERISH**

Unabhängig von der Relevanz der Studien CHERISH und SHINE-CHERISH für die Nutzenbewertung von Nusinersen, werden die Ergebnisse der offenen Langzeitstudie SHINE-CHERISH zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen ergänzend in Anhang B.2 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Verbesserung bei den Morbiditätsendpunkten Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSE) und Upper Limb Module Test (revised version) (RULM) bis Tag 1410 (ca. 3,5 Jahre) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussage getroffen werden. Eine Aussage zur Langzeitsicherheit von Nusinersen kann basierend auf den Ergebnissen der Studie SHINE-CHERISH nicht getroffen werden, da alle Patientinnen und Patienten mit Nusinersen behandelt wurden.

## **2.3 Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten**

### **2.3.1 Bewertung der Ergebnisse der Studie NURTURE für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien**

In der Dossierbewertung A20-114 wurde durch Übertragung der Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen) aus der Studie ENDEAR auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten (eingeschränkt auf solche mit 2 SMN2-Genkopien) ein Zusatznutzen abgeleitet [1]. Das Vorgehen zur Übertragung von Evidenz erfolgte unter der Annahme, dass präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien aus der Studie NURTURE im natürlichen Krankheitsverlauf einen frühen Krankheitsbeginn, also eine SMA Typ 1, entsprechend den Patientinnen und Patienten in der Studie ENDEAR, entwickeln, und somit von einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit zwischen den herangezogenen Patientenpopulationen ausgegangen werden konnte. Darüber hinaus wurde eine Annäherung der beiden Patientenpopulationen durch die Einschränkung auf eine maximale Krankheitsdauer, d. h. der Zeitraum zwischen Erkrankungs- und Therapiebeginn, von 12 Wochen in der Studie ENDEAR erreicht. Eine Übertragung von Evidenz aus der Studie ENDEAR war auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien möglich, da sich in der Gegenüberstellung der Ergebnisse konsistent über alle betrachteten Nutzenendpunkte hinweg ein besseres Ergebnis eines präsymptomatischen Therapiebeginns mit Nusinersen im Vergleich mit einem frühsymptomatischen Therapiebeginn zeigte [1].

Der G-BA hat das IQWiG im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens mit der Bewertung der Ergebnisse der Studie NURTURE für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien beauftragt. Wie bereits in der Dossierbewertung dargelegt ist die 1-armige Studie NURTURE für die Bewertung des Zusatznutzens von Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet [1]. Nachfolgend wird daher geprüft, ob ein Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzens bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien analog zu Vorgehen bei Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien in der Dossierbewertung A20-114 möglich ist. Hierbei wird geprüft ob sich die Evidenz aus der Studie CHERISH zum Vergleich Nusinersen versus Scheinintervention bei Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2) und 2 bis 4 SMN2-Genkopien auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien übertragen werden kann.

Auswertungen inklusive Patientencharakteristika zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien liegen in der Studie CHERISH nicht vor. Da jedoch 88 % der Patientinnen und Patienten der Studie CHERISH 3 SMN2-Genkopien aufweisen, kann näherungsweise die gesamte Studienpopulation der Studie CHERISH herangezogen werden. In der Studie CHERISH war die Krankheitsdauer in Terzilen ( $< 25$ ,  $\geq 25$  bis  $< 44$ ,  $\geq 44$  Monate) als Subgruppenmerkmal präspezifiziert. Unabhängig von der Sinnhaftigkeit dieser Einteilung zeigt sich für die patientenrelevanten Endpunkte der Morbidität HFMSE und RULM zu Tag 456 (letzter vorliegender Erhebungszeitpunkt) eine Effektmodifikation für das

Subgruppenmerkmal Krankheitsdauer. Dabei zeigen sich in der Subgruppe mit < 25 Monaten Krankheitsdauer für beide Endpunkte Vorteile für Nusinersen gegenüber der Scheinintervention. Da die Teilpopulation mit der kürzesten Krankheitsdauer sich darüber hinaus für eine Gegenüberstellung mit präsymptomatischen Patientinnen und Patienten besser eignet, wird nachfolgend die Teilpopulation mit < 25 Monaten Krankheitsdauer der Studie CHERISH betrachtet.

Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen werden zunächst die Patientencharakteristika der Nusinersen-Arme der Patientinnen und Patienten der Studie NURTURE mit 3 SMN2-Genkopien denen der Studie CHERISH gegenübergestellt (siehe Tabelle 2). Für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer < 25 Monate liegen keine Charakteristika vor.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2)

<b>Charakteristikum</b>	<b>Nusinersen Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) N = 10</b>	<b>Nusinersen Studie CHERISH<sup>a</sup> N = 84</b>
Geschlecht [w / m], %	60 / 40	55 / 45
Alter bei 1. Dosis (NURTURE) bzw. Screening (CHERISH), Median [Q1; Q3]	23 [12; 25] Tage	4 [2; 5] Jahre
Alter bei Symptombeginn [Monate], Median [Q1; Q3]	nicht zutreffend	10 [9; 13]
Krankheitsdauer [Monate], Median [Q1; Q3]	nicht zutreffend	39 [24; 51]
Alter bei Diagnose [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A.	18 [16; 22]
Zeit seit Diagnosestellung [Monate], Median [Q1; Q3]		28 [17; 40]
a. In der Studie CHERISH hatten 74 von 84 (88 %) aller in den Nusinersen-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten 3 SMN2-Genkopien		
k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich		

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten waren erwartungsgemäß bei Diagnose im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn deutlich jünger (< 23 Tage in der Studie NURTURE versus im Median 18 Monate in der Studie CHERISH). Während der Therapiebeginn bei den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten direkt nach Diagnose erfolgte, waren Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn bei Therapiebeginn im Median 4 Jahren alt. Somit wurden Patientinnen und Patienten der Studie CHERISH erst nach einer medianen Krankheitsdauer von 39 Monaten behandelt.

Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien NURTURE (präsymptomatisch) und CHERISH (späterer Krankheitsbeginn) ist davon auszugehen, dass eine Übertragung von Evidenz, analog zum Vorgehen bei

frühsymptomatischen Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR, von der Studie CHERISH auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien nicht sinnvoll möglich ist. Auch eine Einschränkung der Studienpopulation der Studie CHERISH auf eine Krankheitsdauer < 25 Monaten führt nicht zu einer besseren Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen. Dass eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie CHERISH und NURTURE zur Überprüfung der Übertragung von Evidenz nicht sinnvoll möglich ist, zeigt sich auch darin, dass die erhobenen Endpunkte der Studie CHERISH für Patientinnen und Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn in der Studie NURTURE nicht (RULM) bzw. erst bei Patientinnen und Patienten die zum Erhebungszeitpunkt > 2 Jahre alt waren (HFMSE) erhoben wurden (siehe Tabelle 4).

Nachfolgend werden gemäß Auftrag des G-BA die Ergebnisse der Studie NURTURE für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien dargestellt. Diese werden den Ergebnissen der Studie CHERISH für Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer < 25 Monaten gegenübergestellt. Dabei werden neben Endpunkten der Mortalität und Nebenwirkungen nur die patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt, für die sich auch in der Studie CHERISH statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen) – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2, Krankheitsdauer < 25 Monate)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen Studie NURTURE <sup>a</sup> (präsymptomatisch, 3 SMN2- Genkopien)		Nusinersen Studie CHERISH <sup>b</sup> (Krankheitsdauer < 25 Monate)	
	N <sup>c</sup>	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] Anzahl Ereignisse	N <sup>c</sup>	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Anzahl Ereignisse
<b>Morbidität</b>				
krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs <sup>e</sup>	10	k. A. k. A. <sup>f</sup>	24	0,01 (0,00; n. e.) 1
	N <sup>c</sup>	<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>	N <sup>c</sup>	<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	10	0 (0)	24	0 (0)
<b>Nebenwirkungen</b>				
SUEs		keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>		
Abbruch wegen UEs		keine verwertbaren Daten <sup>g</sup>		
Erbrechen (PT, UE)	10	1 (10)	24	7 (29,2)
Kopfschmerzen (PT, UE)	10	keine verwertbaren Daten <sup>h</sup>	24	4 (16,7)
Rückenschmerzen (PT, UE)	10		24	4 (16,7)
<p>a. Datenschnitt der Studie NURTURE: 15.05.2018</p> <p>b. In der Studie CHERISH hatten 74 von 84 (88 %) aller in den Nusinersen-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten 3 SMN2-Genkopien.</p> <p>c. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung</p> <p>d. negative Binomialregression mit Behandlung und Alter nach Studienbeginn als unabhängige Variablen</p> <p>e. SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde; Einstufung einer krankheitsbezogenen Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee.</p> <p>f. Es traten insgesamt 2 SUEs bei Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien auf.</p> <p>g. 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>h. Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien waren bei 1. Dosis der Studienmedikation maximal 6 Wochen alt und wurden zum Datenschnitt 15.05.2018 im Median [Q1; Q3] 23 [19; 30] Monate beobachtet. Somit ist eine Erfassung der UEs Kopfschmerzen und Rückenschmerzen für Kinder in diesem Alter nicht möglich.</p> <p>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; PT: bevorzugter Begriff; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Gegenüberstellung: Nusinersen, Studie NURTURE (präsymptomatisch, 3 SMN2-Genkopien) versus Nusinersen, Studie CHERISH (späterer Krankheitsbeginn, SMA Typ 2, Krankheitsdauer < 25 Monate)

Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen Studie NURTURE <sup>a</sup> (präsymptomatisch, 3 SMN2- Genkopien)			Nusinersen Studie CHERISH <sup>b</sup> (Krankheitsdauer < 25 Monate)		
	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung MW (SE)	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Tag 456 MW <sup>d</sup> (SE)
<b>Morbidität</b>						
Erreichen motorischer Meilensteine (HFSME) <sup>e</sup>	10		k. A. <sup>f</sup>	20	k. A.	7,3 (1,2)
RULM <sup>e</sup>			nicht erhoben	20	k. A.	7,6 (0,9)
<p>a. Datenschnitt der Studie NURTURE: 15.05.2018</p> <p>b. In der Studie CHERISH hatten 74 von 84 (88 %) aller in den Nusinersen-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten 3 SMN2-Genkopien.</p> <p>c. 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>d. 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.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Motorik.</p> <p>f. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A.3 des Dossiers wurde der HFMSE nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Erhebungszeitpunkt &gt; 2 Jahre alt waren und die bei 2 aufeinanderfolgenden Studienbesuchen einen CHOP-INTEND-Score von ≥ 50 hatten. Gemäß pU lagen für insgesamt 10 der 25 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Daten für die Zeitpunkte Tag 778 oder Tag 897 vor. Der Gesamtscore lag für diese Patientinnen und Patienten zwischen 11 und 48 Punkten.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>						

### 2.3.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der Daten der Studien CHERISH und NURTURE ist eine Übertragung von Evidenz der Studie CHERISH auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien nicht möglich. Damit ist ein Zusatznutzen von Nusinersen für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien nicht belegt. Die Aussage zum Zusatznutzen von Nusinersen für Fragestellung 3 aus der Dossierbewertung A20-114 ändert sich nicht.

## 2.4 Zusammenfassung

Die im vorliegenden Addendum nachbewerteten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nusinersen aus der Dossierbewertung A20-114 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nusinersen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-114 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Nusinersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA und frühem Krankheitsbeginn (infantile Form, SMA Typ 1)	BSC <sup>b</sup>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>
<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 [20]), 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-114\\_nusinersen\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-114_nusinersen_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Biogen. Nusinersen (Spinraza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#dossier>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29).
7. Pane M, Coratti G, Sansone VA et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol* 2019; 86(3): 443-451. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25533>.
8. 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>.
9. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18).

10. 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>.
11. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12).
12. 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>.
13. 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>.
14. Glanzman AM, Mazzone E, Main M et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010; 20(3): 155-161. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>.
15. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011; 23(4): 322-326. <https://dx.doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182351f04>.
16. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(2): 132-145. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.283>.
17. 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>.
18. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16).
19. Biogen. Spinraza 12 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL_2020-10-15_iK-2021-01-01.pdf).

21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

**Anhang A – Fragestellung 1: Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen**

Tabelle 6: Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen, Studie ENDEAR – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen + BSC vs. Scheinintervention + BSC, Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen		Scheinintervention		Nusinersen vs. Scheinintervention Rate Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>a</sup> Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>a</sup> Anzahl Ereignisse	
<b>ENDEAR</b>					
<b>Morbidität</b>					
Hospitalisierungen <sup>b</sup>	80	4,33 [3,61; 5,19] 264	41	5,70 [4,39; 7,41] 119	0,76 [0,55; 1,05]; 0,097
<p>a. negative Binomialregression mit Behandlung und Alter bei Symptombeginn und Krankheitsdauer bei Screening als unabhängige Variablen</p> <p>b. Es wurde die Häufigkeit von Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung / Scheinintervention unter BSC, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen (z. B. geplanter Eingriff wie Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen) erfasst.</p> <p>BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie</p>					

**Anhang B – Fragestellung 2****B.1 – Ergebnisse des Endpunkts Hospitalisierungen sowie der UE-Endpunkte Erbrechen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen**

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen), Studie CHERISH – RCT, direkter Vergleich: Nusinersen vs. Scheinintervention, Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nusinersen <sup>a</sup>		Scheinintervention <sup>a</sup>		Nusinersen <sup>a</sup> vs. Scheinintervention <sup>a</sup> Rate Ratio [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>b</sup> Anzahl Ereignisse	N	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] <sup>b</sup> Anzahl Ereignisse	
<b>CHERISH</b>					
<b>Morbidität</b>					
krankheitsbezogene Hospitalisierungen basierend auf SUEs <sup>c</sup>	84	0,11 [0,06; 0,21] 11	42	0,28 [0,14; 0,54] 16	0,39 [0,15; 0,97]; 0,043
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Erbrechen (PT, UE)	84	24 (29)	42	5 (12)	2,40 [0,99; 5,84]; 0,037 <sup>d</sup>
Kopfschmerzen (PT, UE)	84	24 (29)	42	3 (7)	4,00 [1,28; 12,53]; 0,006 <sup>d</sup>
Rückenschmerzen (PT, UE)	84	21 (25)	42	0 (0)	21,75 [1,35; 350,55] < 0,001 <sup>d</sup>
<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 Screening als unabhängige Variablen</p> <p>c. SUEs, die einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderten, oder bei denen der Krankenhausaufenthalt verlängert wurde; Einstufung einer krankheitsbezogenen Hospitalisierung erfolgte durch ein verblindetes Komitee.</p> <p>d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [21])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMA: spinale Muskelatrophie ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

## B.2 – Ergebnisse der Langzeitstudie SHINE-CHERISH

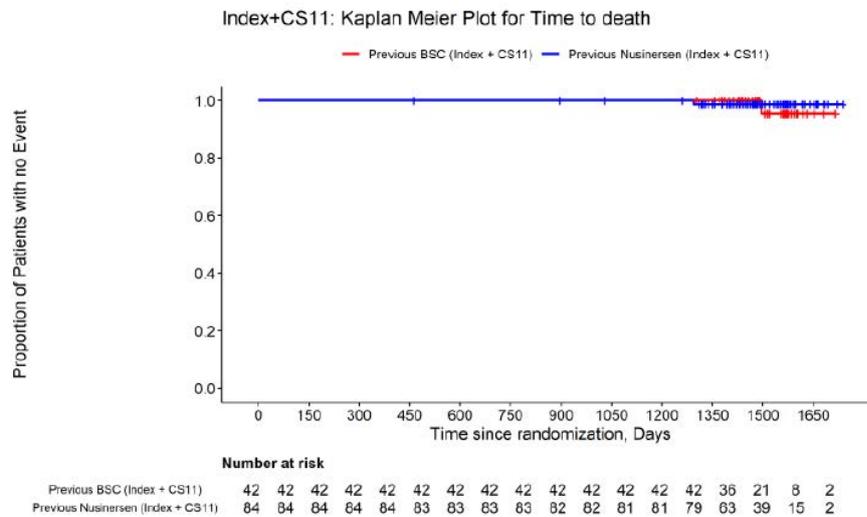


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019

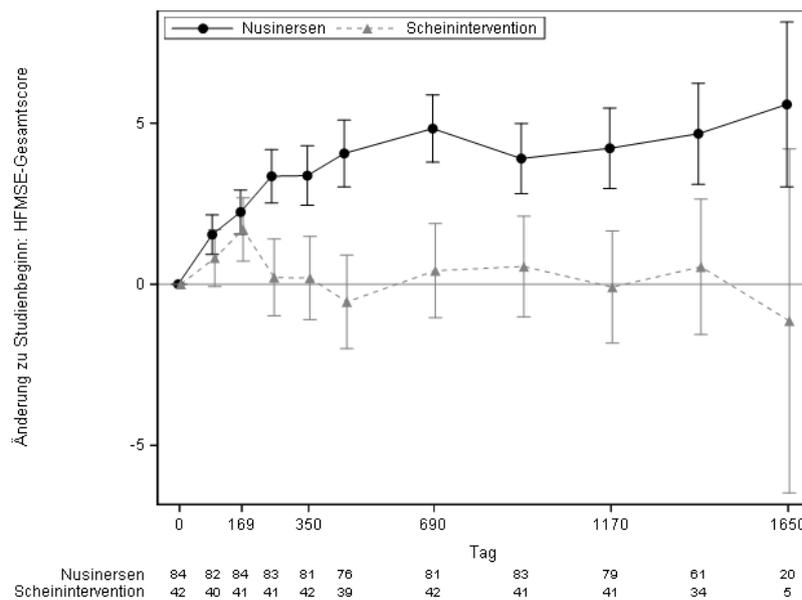


Abbildung 2: Verlaufskurve für den Endpunkt HFMSE, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019. Die Abbildung zeigt die Schätzung der mittleren Änderung zu Studienbeginn mit Standardabweichung im HFMSE-Gesamtscore bei Patientinnen und Patienten, die sowohl in der CHERISH als auch der SHINE-CHERISH mit Nusinersen behandelt wurden (schwarze Punkte, Nusinersen) sowie bei Patientinnen und Patienten, die in der Studie CHERISH eine Scheinintervention erhalten haben und in der Studie SHINE-CHERISH mit Nusinersen behandelt wurden (graue Dreiecke, Scheinintervention) in Abhängigkeit von der Zeit (Tagen).

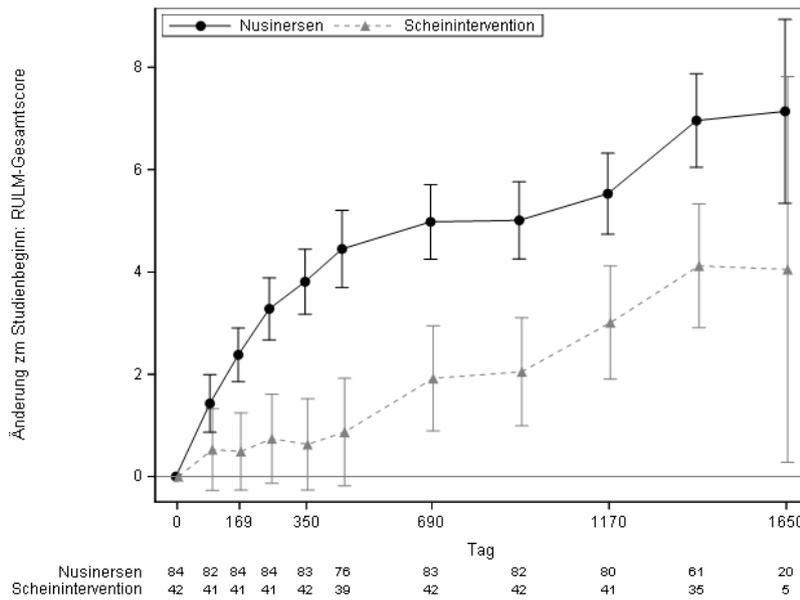


Abbildung 3: Verlaufskurve für den Endpunkt RULM, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019. Die Abbildung zeigt die Schätzung der mittleren Änderung zu Studienbeginn mit Standardabweichung im RULM-Gesamtscore bei Patientinnen und Patienten, die sowohl in der CHERISH als auch der SHINE-CHERISH mit Nusinersen behandelt wurden (schwarze Punkte, Nusinersen) sowie bei Patientinnen und Patienten, die in der Studie CHERISH eine Scheinintervention erhalten haben und in der Studie SHINE-CHERISH mit Nusinersen behandelt wurden (graue Dreiecke, Scheinintervention) in Abhängigkeit von der Zeit (Tagen).

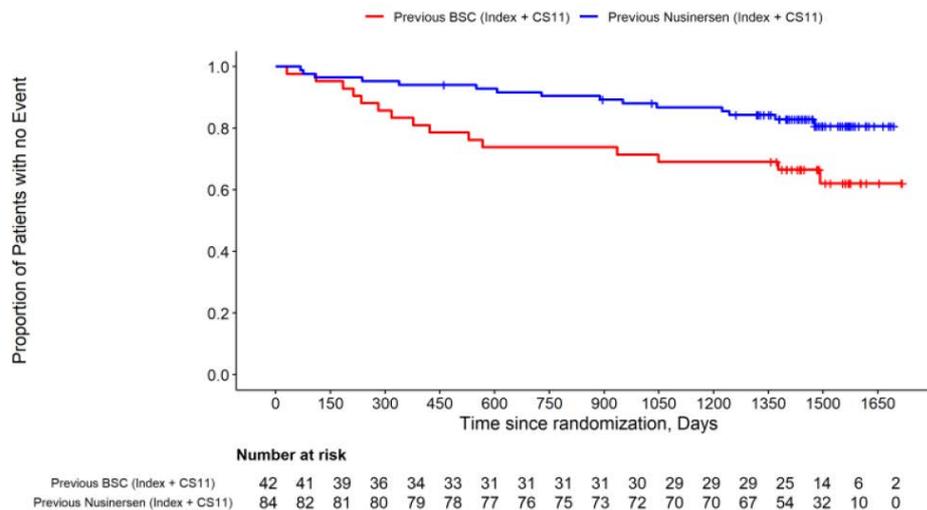


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, schwerwiegende respiratorische Ereignisse, Studie SHINE-CHERISH (Studienbeginn mit CHERISH), Datenschnitt: 27.08.2019