

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	
<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), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC in beiden Studienarmen durchgeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA ist von BSC auch ein beobachtendes Abwarten umfasst.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie</p>		

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

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

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

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 ▪ 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 ▪ 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) ▪ 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