

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Risdiplam (Spinale Muskelatrophie)

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. August 2021 (BAnz AT 11.11.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Risdiplam wie folgt ergänzt:**

## **Risdiplam**

Beschluss vom: 21. Oktober 2021  
In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):**

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):**

Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber Nusinersen:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c1) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c2) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best Supportive Care (BSC)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber BSC:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- d2) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine relevanten Unterschiede

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-50) und dem Addendum (A21-118) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität	↔	Nicht-Unterlegenheit unter Berücksichtigung von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↑	erwarteter Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion
<p>Erläuterungen:                  ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                  ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                  ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                  ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                  ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                  ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.                  n. b.: nicht bewertbar</p>		

b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
<p>Erläuterungen:                  ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                  ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit                  ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                  ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit                  ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied                  ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.                  n. b.: nicht bewertbar</p>		

c1) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt:

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n.b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n.b	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

c2) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt:

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteil bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten unter Berücksichtigung von Ergebnissen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

RCT-Studie SUNFISH (Datenschnitt 06.09.2019<sup>2</sup>): Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC  
 Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3

<sup>2</sup> In die Analyse gingen für jede Patientin bzw. jeden Patienten jeweils die ersten 12 Monate der randomisierten Behandlung ein.

### Mortalität

Endpunkt	Risdiplam + BSC		Placebo + BSC		Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt-mortalität <sup>a</sup>	36	0 (0)	16	0 (0)	–

### Morbidität

Endpunkt	Risdiplam + BSC			Placebo + BSC			Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>c</sup> (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>c</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Grob- und Feinmotorik (MFM-32) <sup>d, e</sup>	35	54,4 (9,6)	0,9 (0,5)	14	55,1 (9,6)	0,6 (0,7)	1,48 [-0,29; 3,24]; k. A.
Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM) <sup>f</sup>	34	25,6 (6,6)	1,7 (0,4)	15	25,3 (7,1)	-0,5 (0,6)	2,19 [0,71; 3,67]; k. A. Hedges' g: 0,91 [0,28; 1,53]
Motorische Funktionsfähigkeit (HFMSE) <sup>g</sup>	34	25,5 (12,8)	0,2 (0,6)	15	24,8 (13,5)	-0,7 (0,9)	0,89 [-1,30; 3,07]; k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>h, i</sup>	21	74,5 (20,9)	4,3 (2,8)	8	72,5 (22,2)	2,1 (4,3)	2,17 [-8,33; 12,66]; k. A.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Risdiplam + BSC		Placebo + BSC		Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	36	33 (91,7)	16	15 (93,8)	–
SUEs	keine verwertbaren Daten <sup>j</sup>				
Abbruch wegen UEs	36	0 (0)	16	0 (0)	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	36	8 (22,2)	16	0 (0)	–; 0,044 <sup>k</sup>

a. operationalisiert über die in der Studie aufgetretenen UEs Grad 5 (UEs, die zum Tode führen)  
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
c. MMRM mit Alter (Stratifizierungsvariable), Ausgangswert, Visite als unabhängige Variablen, sowie Interaktion zwischen Behandlung und Visite als auch Ausgangswert und Visite  
d. Höhere Werte bedeuten bessere Motorik; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplam. Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte. Für die einzelnen Domänen D1, D2, D3 legt der pU keine separaten Auswertungen vor.  
e. Effektschätzung gemäß „Treatment Policy Estimand“ (Hauptanalyse des pU): Analysen basierend auf diesem Estimanden ignorieren das Auftreten von interkurrenten Ereignissen, in diesem Fall die Einnahme verbotener Begleitmedikation (betrifft in der Studie 1 Patientin / Patient, die /der mit Nusinersen behandelt wurde). Die Analyse unter Ausschluss dieser Patientin / dieses Patienten („Hypothetical strategy estimand“) unterscheidet sich nicht von der Hauptanalyse des pU.  
f. Höhere Werte bedeuten bessere motorische Funktionalität; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 37 Punkte  
g. Höhere Werte bedeuten bessere motorische Funktionalität; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 66 Punkte  
h. ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplam. Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte  
i. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 10 Punkten sind in Anhang C.2 der Nutzenbewertung des IQWiG ergänzend dargestellt.  
j. relevanter Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Sauerstoffsättigung erniedrigt, Schlafapnoe-Syndrom)  
k. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994]). Keine Darstellung von Effektschätzung und KIs, da nicht informativ

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFSME: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; VAS: visuelle Analogskala

d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

d2) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1  
 ca. 110 – 300 Patientinnen und Patienten



- b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2
- c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3  
ca. 880 – 1840 Patientinnen und Patienten
- d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu vier Kopien des SMN2-Gens  
Keine Angabe möglich

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evrysdi (Wirkstoff: Risdiplam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risdiplam soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie bzw. für Neurologie erfolgen.

Es sollte eine molekulargenetische Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des SMN1-Gens inklusive Bestimmung der SMN2-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Patientengruppe a, b und d1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risdiplam	94 166,44 € - 313 888,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2021)

Patientengruppe c1 und d2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risdiplam	94 166,44 € - 313 888,14 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Patientengruppe c2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risdiplam	94 166,44 € - 313 888,14 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2021)

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken