

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Risdiplam (D-663)

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	28
4.	Verfahrensablauf.....	28
5.	Beschluss	30
6.	Anhang	40
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
B.	Bewertungsverfahren	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung.....	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
2.2	Nutzenbewertung	47
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	55

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	57
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V.....	75
5.3	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.	88
5.4	Stellungnahme der Novartis Gene Therapies EU Ltd.....	96
5.5	Stellungnahme der Biogen GmbH.....	104
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	118
D.	Anlagen.....	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	134

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Risdiplam (D-663) ist der 1. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Wirkstoff Risdiplam (D-663) (Evrysdi®) wurde am 26.03.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Risdiplam (D-663) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Risdiplam (D-663) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Risdiplam (D-663) (Evrysdi®) gemäß Fachinformation

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assozierten 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 21.10.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit einer bis drei Kopien des SMN2-Gens
Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-assoziierten SMA Typ 1 oder Typ 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Nusinersen

- b. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit vier Kopien des SMN2-Gens
Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-assoziierten SMA Typ 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Der Wirkstoff Nusinersen ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Der Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec ist für die

Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zugelassen.

- zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Nusinersen vom 20. Mai 2021 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA limitiert.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Nusinersen eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze vorgenommen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 hat der G-BA für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien ist ein Zusatznutzen für Nusinersen gegenüber BSC nicht belegt. Der G-BA hat jedoch darauf hingewiesen, dass Nusinersen unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien eine relevante Therapieoption darstellen kann.

In die Evidenzsynopse konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und für Typ 2 und 3 und ein systematisches Review zur Behandlung der SMA mit Nusinersen in die Evidenzsynopse eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf

hingewiesen, dass derzeit keine ausreichende Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen.

In die Evidenzsynopse findet sich auch eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.

Es liegt keine aggregierte bzw. höherwertige Evidenz für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec vor. Ein Beschluss über eine Nutzenbewertung für den im Mai 2020 zugelassenen Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec steht aufgrund des Überschreitens der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze noch aus. Der Wirkstoff kommt daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA (5q-SMA) und mit einer bis drei Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 1 oder Typ 2 Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-SMA mit vier Kopien des SMN2-Gens und für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Änderung der Aufteilung der Patientenpopulationen:

Nach Prüfung der eingereichten Evidenz unterteilt der G-BA die Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 in 2 unterschiedliche Teilpopulationen und zieht die vorgelegte Studie für eine Teilpopulation heran. Damit wird die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der Patientencharakteristika separat für die jeweilige Teilpopulation konkretisiert. Auf Basis der vorhandenen Evidenz lassen sich keine ausreichenden Nachweise für eine bessere oder schlechtere Wirksamkeit von Nusinersen oder BSC bei bestimmten SMA Typ 3 Patientinnen und Patienten ableiten, weshalb für diejenigen Patienten, für die die intrathekalen Applikation mit Nusinersen in Frage kommt, eine Therapie mit Nusinersen oder BSC nach ärztlicher Maßgabe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die die Verabreichung von Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikationsform nicht in Frage kommt, stellt hingegen ausschließlich Best-Supportive-Care (BSC) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Als „Best-Supportive-Care“ (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, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risdiplam (D-663) wie folgt bewertet:

- 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

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

Für die vorliegende Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH und ENDEAR vor. Für Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die RCT Studie EMBRACE und die 1-armige Studie CS3A, für Risdiplam die 1-armige Studie JEWELFISH. Diese Studien werden jedoch für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien nicht berücksichtigt, da entweder die Populationen nicht übereinstimmen, das eingesetzte Dosierungsschema nicht der Fachinformation zu Nusinersen entspricht oder nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten untersucht wurden.

Die Studie FIREFISH ist eine offene, 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q assoziierten SMA und einem Beginn klinischer Anzeichen oder Symptome ab einem Alter von 28 Tagen bis ≤ 3 Monaten, einem Alter zwischen 1 Monat (28 Tage) und ≤ 7 Monaten (210 Tage) bei Studieneinschluss und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Kohorte 1 des ersten Studienteils ist eine explorative Studie zur Dosisfindung mit 4 Patientinnen und Patienten. In der Kohorte 2 des ersten Studienteils wurden 17 Patientinnen und Patienten und im zweiten Studienteil 41 Patientinnen und Patienten untersucht. Die geplante Behandlungsdauer beträgt 24 Monaten, gefolgt von einer offenen Extensionsphase von maximal 3 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ohne Unterstützung nach 12-monatiger Behandlung sitzen konnten. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere

Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Neben der oralen Behandlung mit Risdiplam erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen. Die Kohorte 1 des ersten Studienteils wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Dosierung der Patientinnen und Patienten deutlich von der Fachinformation abweicht. Der erste Studienteil wurde im Dezember 2016 gestartet und wird in 7 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Schweiz und der USA durchgeführt. Der zweite Studienteil wurde im März 2018 gestartet und wird in 14 Zentren in Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kroatien, Polen, Russland, Türkei, Ukraine und der USA durchgeführt

Die Studie ENDEAR ist eine doppelblinde RCT, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. In der Studie erhielten 81 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen und 41 Patientinnen und Patienten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation altersadjustiert. Die Abweichung von der Fachinformation hat jedoch insgesamt keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung. Aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde die Studie vor Ablauf der geplanten Studiendauer (14 Monate) beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt betrug 280 Tage im Nusinersenarm. Koprimary Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith-Infant-Neurological-Examination (HINE)-Subskala 2, erreicht haben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere Endpunkte zur Morbidität und zu UEs. Die Studie wurde im Zeitraum Juli 2014 bis Dezember 2016 (finaler Datenschnitt) in 31 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei und den USA durchgeführt.

Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patienten die Möglichkeit an der Studie SHINE teilzunehmen. Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit SMA-Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen teilgenommen hatten. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Gruppe der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR aufgenommen wurden (SHINE-ENDEAR).

Der pharmazeutische Unternehmer verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für Risdiplam die gepoolte Population aus der Kohorte 2 des ersten Studienteils, sowie den zweiten Studienteil der Studie FIREFISH (n = 58) und für Nusinersen die Daten des Nusinersenarms der Studie ENDEAR (n = 81).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers Daten des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR mit längeren Beobachtungsdauern nachgereicht. Für die Studie FIREFISH wird der Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten verwendet, für die Studie SHINE der Datenschnitt vom 27.08.2019.

Für den Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator und zum anderen

einen nicht adjustierten Vergleich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse („naiver“ Vergleich) dar. Den „naiven“ Vergleich zieht er jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Vergleichbarkeit der betrachteten Patientenpopulationen der Studien FIREFISH und ENDEAR

Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich der Mittelwerte für die Merkmale Alter bei Screening, Alter bei 1. Dosis, Alter bei Symptombeginn, Alter bei SMA-Diagnose und Krankheitsdauer sowie der Anzahl SMN2-Genkopien vergleichbar. Bezüglich der motorischen Funktion gemessen mittels der Subskala 2 des HINE und dem CHOP-INTEND zeigen sich zu Studienbeginn nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Bezüglich der geografischen Region zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede. Da sich auch die Einschlusskriterien bezüglich der medizinischen Versorgung zwischen den Studien unterscheiden und keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie vorliegen, bleibt der Einfluss der Durchführung der beiden Studien in unterschiedlichen Ländern unklar.

Für weitere Merkmale der Symptomatik bei Studienbeginn, wie z. B. Hypotonie, Pneumonie oder respiratorische Symptome liegen nur für die Studie ENDEAR Angaben vor. Ein Vergleich der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR hinsichtlich dieser Charakteristika ist daher nicht möglich.

In der Studie FIREFISH wurden darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie von der Studie ausgeschlossen, gleiches gilt für bestimmte Patientinnen und Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse aufwiesen. Im Studienprotokoll der Studie ENDEAR finden sich keine entsprechenden Ausschlusskriterien.

Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR ist zusammenfassend davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.

Eignung der vorgelegten indirekten Vergleiche

Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der „naive“ Vergleich betrachtet.

Es werden ausschließlich die Endpunkte betrachtet, für die unter der Voraussetzung vergleichbarer Operationalisierungen deutliche Effekte vorliegen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Vergleich einzelner Arme wird die Gesamtmortalität nicht berücksichtigt, da sich keine ausreichend großen Effekte zeigen, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung

Der Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung ist ein kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die in der vorliegenden Indikation als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt werden. Für den kombinierten Endpunkt werden die Ergebnisse der Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung herangezogen.

In den beiden Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen) wurde die dauerhafte Beatmung definiert als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie. Trotz Abweichungen in der Konkretisierung der Beatmung ist die Endpunktoperationalisierung beider Studien hinreichend vergleichbar.

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich auf Basis des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen.

Dauerhafte Beatmung

Für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung des kombinierten Endpunktes zeigt sich auf Basis des „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen.

Tabelle 1: Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (nicht adjustiert): Risdiplam (FIREFISH) vs. Nusinersen (SHINE-ENDEAR)

Endpunkt	Risdiplam (Studie FIREFISH Teil 1, Kohorte 2 + Teil 2) ^a		Nusinersen (Studie SHINE-ENDEAR) ^b		Risdiplam vs. Nusinersen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] ^c ; p- Wert
Tod oder dauerhafte Beatmung ^d	58	k. A. 9 (15,5)	81	k. A. 40 (49,4)	0,24 [0,09; 0,44]; k. A

dauerhafte Beatmung	58	k. A. 4 (6,9)	81	k. A. 24 (29,6)	0,18 [0,04; 0,40]; k. A.
<p>a. Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten b. Datenschnitt vom 27.08.2019 c. HR und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Modell d. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung (definiert als Beatmung \geq 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie);</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis</p>					

Weitere Endpunkte der Morbidität

Für den Vergleich einzelner Arme wird die motorische Funktionsfähigkeit (CHOP-INTEND) und das Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2) nicht berücksichtigt, da sich keine ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten, zeigen. Darüber hinaus ist auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unklar, wie bzw. ob eine Anpassung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der beiden Studien für binäre bzw. stetige Endpunkte erfolgte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) werden für den Vergleich einzelner Arme nicht berücksichtigt, da kein Vergleich der SUEs und Abbrüche wegen UEs der Studie FIREFISH mit der Studie ENDEAR ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse vorliegt.

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse sind in der vorliegenden Indikation ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt jedoch keinen Vergleich vor.

Gesamtbewertung

Der vorgelegte „naive“ Vergleich ist mit sehr großen Unsicherheiten verbunden. Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.

Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod

oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist. Eine intrathekale Injektion ist mit häufigen Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen verbunden, gelegentlich wurden aber auch schwerwiegende Infektionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Des Weiteren ist für eine intrathekale Injektion häufig eine Narkose oder Sedierung der Patientinnen und Patienten erforderlich, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet mit zusätzlichen Risiken verbunden sind.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

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

Mangels direkt vergleichender Studien, prüft der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Für Risdiplam berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die für die Fragestellung relevante Teilpopulation der RCT-Studie SUNFISH, in der nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 entweder Risdiplam oder Placebo erhielten.

Für einen Vergleich gegenüber Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studien CHERISH und EMBRACE. Bei der Studie CHERISH handelt es sich um eine RCT, in die Patientinnen und Patienten mit SMA vom Typ 2 entweder mit Nusinersen oder einer Scheinintervention behandelt wurden. In die RCT EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen werden, die entweder Nusinersen oder eine Scheinintervention erhielten.

Bei der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien stellt der pharmazeutische Unternehmer jedoch maßgebliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Screenings der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie deren Erkrankungsdauer fest und schlussfolgert, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben ist.

Zusammenfassend ist ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 auf Basis der identifizierten Studien nicht möglich.

Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften

zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.

Der zweite Studienteil der Studie SUNFISH ist eine doppelblinde RCT, in die nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening, sowie klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 eingeschlossen wurden. Dabei war die Nichtgehfähigkeit in der Studie darüber definiert, dass die Patientin bzw. der Patient nicht in der Lage waren, ≥ 10 m ohne Unterstützung zu gehen. 120 Patientinnen und Patienten erhielten eine Behandlung mit Risdiplam, 60 Patientinnen und Patienten Placebo, jeweils zusätzlich zu supportiven Maßnahmen. Die Behandlungsdauer beträgt 12 Monate, gefolgt von 12 Monaten aktiver Behandlung mit Risdiplam und 3 Jahren offener Weiterbehandlung mit Risdiplam.

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Veränderung der Gesamtpunktzahl des Motor Function Measure – 32 Items (MFM-32) zu Monat 12. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie SUNFISH (Teil 2) wurde im Oktober 2017 gestartet und ist laufend. Sie wird in 42 Prüfzentren in Belgien, Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Türkei und der USA durchgeführt.

Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.

Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine Teilpopulation, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.

Entsprechend erfolgt eine Aufteilung in die nachfolgenden Teilpopulationen:

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

Für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, ist ein alleiniger Vergleich gegenüber BSC in der Regel nicht ausreichend. Eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre möglich, wenn für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen nicht infrage kam. Es ist jedoch auf Basis der vorhandenen Informationen davon auszugehen, dass Nusinersen für einen relevanten Anteil der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 eine zugelassene und grundsätzlich geeignete Therapieoption gewesen wäre.

Die Studie SUNFISH ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Teilpopulation mit SMA Typ 3 abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für die vorliegende Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 eine relevante Therapieoption darstellen.

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:

Für Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt, kommt nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Für diese Teilpopulation können die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Teilpopulation mit SMA Typ 3 traten bis zu Monat 12 keine Todesfälle auf.

Morbidität

MFM-32 (Grob- und Feinmotorik)

Der MFM-32 untersucht die motorische Funktion speziell bei Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen einschließlich der SMA. Das Instrument umfasst 32 Testelemente, die die physische Funktion in 3 Dimensionen bewerten (Stehen/ Positionswechsel/ Gehen; axiale und proximale motorische Funktion; distale motorische Funktion der Extremitäten). Die Testelemente werden jeweils mit einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0 (die Aufgabe kann nicht begonnen werden) bis 3 (die Aufgabe wird vollständig und „normal“ ausgeführt) bewertet. Die Summe der Punkte wird auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Motorik bedeuten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesamtscore Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der MFM-32-Gesamtpunktzahl um ≥ 3 bzw. ≥ 0 Punkte) vor. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Gesamtscore in Form der

Mittelwertdifferenzen dargestellt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim MFM-32 um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE

Mit dem HFMSE können motorische Fähigkeiten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 ab einem Alter von 2 Jahren überprüft werden. Das Instrument umfasst 33 Testelemente und operationalisiert überwiegend grobmotorische Funktionen (Positionswechsel im Liegen, Krabbeln, Aufstehen über den Kniestand, Stehen, Gehen und Springen). Die Testelemente werden jeweils auf einer Drei-Punkte-Skala von 0 (ist nicht in der Lage,) bis 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 66 ergibt. Höhere Werte bedeuten eine bessere motorische Funktionalität.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der HFMSE-Gesamtpunktzahl um ≥ 2 bzw. ≥ 0 Punkte) vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim HFMSE um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Revised Upper Limb Module - RULM

Der RULM ist ein Instrument zur Untersuchung der motorischen Funktion der oberen Extremitäten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3. Validität und Reliabilität wurden gezeigt. Das Instrument umfasst 19 Elemente zur Testung der proximalen und distalen motorischen Funktionen der Arme und Hände sowie ein Eingangs-Element zur Klassifikation der Funktionalität. 18 der 19 Testelemente werden mit einer Drei-Punkte-Skala von 0 (ist nicht in der Lage) bis 2 (ist ohne Schwierigkeiten in der Lage) und 1 Testelement mit einer Zwei-Punkte-Skala bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 37 ergibt. Eine höhere Gesamtpunktzahl entspricht einem besseren Funktionsstatus.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim RULM um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

SMA Independence Scale (SMAIS)

Der SMAIS wurde laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers speziell für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 entwickelt, um die funktionsbezogene Unabhängigkeit zu bewerten. Er enthält 29 Testelemente, mit denen bewertet wird, wie viel Unterstützung innerhalb der letzten 7 Tage von einer anderen Person benötigt wird, um Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Da der Unternehmer keine Validierung für den SMAIS vorlegt und in der Studie mehrere andere und validierte Morbiditäts-Instrumente eingesetzt wurden, wird auf eine zusätzliche Betrachtung des SMAIS verzichtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Visuelle Analogskala (VAS) wurde nur von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre ausgefüllt. Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden Ereignisse miterhoben, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Da für die Nutzenbewertung Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, relevant sind, werden die Ergebnisse zu den SUEs nicht dargestellt. Bis zu Monat 12 traten keine Abbrüche wegen UEs auf. Für das spezifische UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Risdiplam gegenüber BSC. Insgesamt wird in der Kategorie der Nebenwirkungen weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC abgeleitet.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.

Für die Mortalität und die Endpunkte MFM-32, HFMSE und EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungssarmen. Für den Endpunkt RULM der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC, der als relevanter Effekt interpretiert wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den SUEs nicht berücksichtigt, da keine Auswertungen ohne Ereignisse vorliegen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen

sind. In der Teilpopulation traten bis zu Monat 12 keine Abbrüche wegen UEs auf. Insgesamt wird in der Kategorie der Nebenwirkungen weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC abgeleitet

Die vorliegenden Daten sind mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH behelfsweise für die vergleichsweise kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, herangezogen werden

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt unter Berücksichtigung des in der Studie SUNFISH gezeigten Vorteils bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten (RULM) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, der aufgrund der großen Unsicherheiten der herangezogenen Studiendaten vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

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

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA ab einem Alter von 2 Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen SMN2-Genkopien 2 verschiedene Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC“ bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit

5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Evrysdi“ mit dem Wirkstoff Risdiplam, welches als Orphan Drug zugelassen wurde. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA jedoch unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden soll. Risdiplam ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 5 Patientengruppen unterschieden.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH (1-armige Studie mit Risdiplam) und ENDEAR (RCT mit Nusinersen) vor. Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich bestimmter Merkmale zum Alter und Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten vergleichbar. Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien ist jedoch davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Da sich die vom Unternehmer vorgelegte Matching-adjusted-indirect Comparison (MAIC)-Analyse nicht eignet, wird vorliegend der „naive“ Vergleich betrachtet. Für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich ein deutlich statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Die vorgelegten Daten sind aufgrund der großen Unsicherheiten des Vergleichs nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Für Risdiplam berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die für die Fragestellung relevante Teilpopulation der RCT-Studie SUNFISH, in der nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 entweder Risdiplam oder Placebo erhielten. Für einen Vergleich gegenüber Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studien CHERISH und EMBRACE. Bei der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien stellt der pharmazeutische Unternehmer jedoch maßgebliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Alters und der Erkrankungsdauer fest und schlussfolgert, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben ist.

Zusammenfassend ist auf Basis der identifizierten Studien ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 nicht möglich. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 eine relevante Therapieoption darstellen

c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Placebo-kontrollierte Studie SUNFISH heran.

Die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer BSC-Therapie angesehen werden. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 die intrathekale Injektion mit Nusinersen aufgrund z.B. einer ausgeprägten Skoliose oder dem damit verbundenen Risiko als Therapieoption nicht infrage kommt.

Es erfolgt eine Aufteilung in die nachfolgenden Teilpopulationen:

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

Für Patientinnen und Patienten, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, ist der Zusatznutzen nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, geeignet gewesen wäre.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für die vorliegende Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 eine relevante Therapieoption darstellen.

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:

Da für diese Teilpopulation nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, werden die Daten der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH für diese berücksichtigt.

Bei der Mortalität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, bei der Morbidität zeigt sich nur für die motorischen Funktion der oberen Extremitäten ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC.

Die vorliegenden Daten sind aufgrund der Übertragung von Ergebnissen der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH auf die vergleichsweise kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, mit sehr großen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, unter Berücksichtigung des gezeigten Vorteils bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber BSC, der aufgrund der großen Unsicherheiten der herangezogenen Studiendaten vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und

Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

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

1. Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene geschätzte Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten höher als im vorangegangenen Verfahren. Dies ist in den unterschiedlichen Quellen und Herleitungswegen zur Prävalenz begründet. Während im vorangegangenen Verfahren die Prävalenz für das Jahr 2007 direkt aus einer Quelle entnommen wurde, leitet der pharmazeutische Unternehmer in dem vorliegenden Dossier die Prävalenz über die Inzidenz und die Krankheitsdauer getrennt nach SMA-Typen anhand mehrerer Quellen her. Aufgrund der längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer und einer entsprechend höheren Anzahl prävalenter Fälle ergibt sich insbesondere der verhältnismäßig hohe Anteil für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3).

Um den Unsicherheiten der unterschiedlichen Herleitungswegen gerecht zu werden, wird im vorliegenden Beschluss für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und für die Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 bzw. mit 5q-SMA Typ 3 eine breitere Spanne aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren abgebildet. Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.

Eine verlässliche Angabe zur Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA ist derzeit nicht möglich. Dies wird nachfolgend begründet:

Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen² könnte bezogen auf die Gesamtpopulation an SMA Patienten in Deutschland ein Anhaltspunkt für die Anzahl der präsymptomatischen Patienten abgeleitet werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da davon auszugehen ist, dass bisher nur sehr wenige präsymptomatische Patienten in Deutschland identifiziert wurden. Eine Diagnose vor Symptombeginn wurde wahrscheinlich vorwiegend aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt und hat entsprechend nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation der SMA Patienten in Deutschland erfasst. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patienten, die vor Symptombeginn und nach Symptombeginn

² Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020

diagnostiziert werden, zukünftig ändert, da die SMA in Deutschland im Jahr 2021 in das allgemeine Neugeborenen-Screening eingeführt wurde.

Da davon auszugehen ist, dass das Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte SMA einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der in Deutschland präsymptomatisch diagnostizierten Patienten, im Sinne einer erwarteten Zunahme, hat, wird im vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA verzichtet.

2.3 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 (D-663)) 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

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 Fachärzte 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ für unter 1-jährige Kinder (7,6 kg Körpergewicht) und Erwachsene (77 kg) zugrunde gelegt.³

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	1 x täglich	365	1	365
Patientengruppe c1, c2 und d2				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a, b und d1				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Patientengruppe c1 und d2				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientengruppe c2				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam	0,2 mg/kg = 1,52 mg -	1,5 mg -	1 x 1,5 mg -	365	547,5 mg -
	5 mg	5 mg	1 x 5 mg		1 825 mg
Patientengruppe c1, 2 und d2					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a, b und d1					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Patientengruppe c1 und d2					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientengruppe c2					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam	60 mg PLE	10 943,06 €	1,77 €	621,68 €	10 319,61 €
Patientengruppe c1, c2 und d2					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen 12 mg	1 ILO	92 473,94 €	1,77 €	5.280,63 €	87 191,54 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PLE = Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Nusinersen entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung Lumbalpunktion	Kosten pro Behandlung	Anzahl/Patient pro Jahr	Kosten/Patient pro Jahr
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6,5	Nicht quantifizierbar
Folgejahre	Nicht quantifizierbar	3	Nicht quantifizierbar

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 23. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risdiplam (D-663) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Risdiplam (D-663) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Oktober 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. September 2021 21. September 2021 5. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Risdiplam (D-663) (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 (D-663) wie folgt ergänzt:

Risdiplam (D-663)

Beschluss vom: 21. Oktober 2021

In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021

BAnz AT 17.12.2021 B6

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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) 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 (D-663) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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
Morbidität	↔	Nicht-Unterlegenheit unter Berücksichtigung von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor

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

Nebenwirkungen	↑	erwarteter Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion
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		

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
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		

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 06.09.2019²): Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3

² 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 ^a	36	0 (0)	16	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Risdiplam + BSC			Placebo + BSC			Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^c (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Grob- und Feinmotorik (MFM-32) ^{d, e}	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) ^f	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) ^g	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) ^{h, i}	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 ^j				
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 ^k

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 (D-663)) 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

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-Taxe: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 zuletzt 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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei 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 zwei Monaten mit 5q-assoziiierter 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 zwei 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 zwei 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 zwei 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei 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 zwei 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:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine relevanten Unterschiede
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

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

- b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei 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

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

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



- c1) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei 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 zwei 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 6. September 2019²): Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3

Mortalität

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

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



Morbidität

Endpunkt	Risdiplom + BSC			Placebo + BSC			Risdiplom + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW ^c (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Grob- und Feinmotorik (MFM-32) ^{d, e}	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) ^f	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) ^g	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) ^{h, i}	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	Risdiplom + BSC		Placebo + BSC		Risdiplom + 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 ^j				
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 ^k

- 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 (Risdiplom minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplom. 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 (Risdiplom minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 37 Punkte
- g Höhere Werte bedeuten bessere motorische Funktionalität; positive Effekte (Risdiplom minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 66 Punkte
- h ausgefüllt von Patientinnen und Patienten \geq 12 Jahre. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Risdiplom minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplom. 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 zwei 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 Lebens- qualität	∅	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 zwei 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 Lebens- qualität	∅	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 zwei Monaten mit 5q-SMA Typ 1
ca. 110 bis 300 Patientinnen und Patienten
- b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit 5q-SMA Typ 2
- c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit 5q-SMA Typ 3
ca. 880 bis 1 840 Patientinnen und Patienten
- d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von zwei 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

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 Fachärzte 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-Taxe: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Risdiplam eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Oktober 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)) - Gemeinsamer Bu



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Risdiplam
- **Handelsname:** Evrysdi
- **Therapeutisches Gebiet:** Spinale Muskelatrophie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.08.2021
- **Beschlussfassung:** Ende Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO.

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Der pharmazeutische Unternehmer hat schriftlich angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

 Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-663)

Modul 1

(pdf 677,37 kB)

Modul 2

(pdf 636,01 kB)

Modul 3

(pdf 1,33 MB)

Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>

02.08.2021 - Seite 1 von 4

Modul 4 Anhang

(pdf 46,57 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,13 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Risdiplam (Evrysdi®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. **Präsymptomatische** Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens
Symptomatische Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Nusinersen
- b. **Präsymptomatische** Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens
Symptomatische Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Stand der Information: April 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,13 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.08.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Risdiplam - 2021-05-01-D-663*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. September 2021 um 11:01 Uhr bis 11:39 Uhr beim
Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Risdiplam (D-663)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	20.08.2021
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. (www.dgn-org)	16.08.2021
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. (www.neuropaediatrie.com), vertreten durch,	20.08.2021
Novartis Gene Therapies EU Ltd.	12.08.2021
Biogen GmbH	23.08.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.08.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Wagle, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fecker, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Flacke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sturm, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. (www.dgn-org)						
Walter, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hagenacker, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. (www.neuropaediatrie.com)						
Hahn, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Kirschner, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Novartis Gene Therapies EU Ltd.						
Harms, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmaier, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Biogen GmbH						
Gehmacher, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gleißner, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						

Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
----------------	----	------	------	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20. August 2021
Stellungnahme zu	Risdiplam / Evrysdi®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus dem Nutzendossier zur frühen Nutzenbewertung von Risdiplam (Evrysdi®) im Anwendungsgebiet „5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“ leiten sich maßgebliche Vorteile von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen (Spinraza®) und Best Supportive Care (BSC) ab.</p> <p>Diese lassen sich wie folgt zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die orale Darreichungsform von Risdiplam ermöglicht erstmals eine ambulante krankheitsmodifizierende SMA-Therapie, wodurch mögliche Nebenwirkungen einer intrathekal zu applizierenden Therapie verhindert werden. Dies wurde im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG entsprechend gewürdigt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (1). Die orale Darreichungsform stellt einen Vorteil für alle Patienten mit SMA, unabhängig von der Schwere bzw. dem Typ der Erkrankung, dar. • Patienten mit SMA Typ I profitieren von der besseren Wirksamkeit gegenüber Nusinersen. Dies zeigt sich besonders durch eine dramatische, statistisch signifikante Verbesserung der „Zeit bis zum Tod oder bis zur permanenten Beatmung“ und der „Zeit bis zur permanenten Beatmung“. Im mit der Stellungnahme eingereichten zweiten Datenschnitt zeigt sich auch für die „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ eine statistisch signifikante und 	<p>Es wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist. Eine intrathekale Injektion ist mit häufigen Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen verbunden, gelegentlich wurden aber auch schwerwiegende Infektionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Des Weiteren ist für eine intrathekale Injektion häufig eine Narkose oder Sedierung der Patientinnen und Patienten erforderlich, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet mit zusätzlichen Risiken verbunden sind.</p> <p>Für den Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 stellt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien dar. Da es sich bei der Studie FIREFISH um eine einarmige Studie handelt, stellt ein ITC nach Bucher kein methodisch geeignetes Vorgehen dar. Bei dem vorgelegten indirekten Vergleich ohne Brückenkompator wurde keine methodisch adäquate Confounderadjustierung unter Verwendung von individuellen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahezu dramatische Verbesserung gegenüber Nusinersen. Den Vorteilen in der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein mit der Stellungnahme eingereichter indirekter Vergleich (Indirect Treatment Comparison, ITC) nach Bucher basierend auf der gewichteten Population der FIREFISH für den Endpunkt „Sitzen“ bestätigt die Überlegenheit von Risdiplam gegenüber Nusinersen bezüglich der Entwicklung der motorischen Funktion von Patienten mit SMA Typ I. • Für Patienten mit SMA Typ III, bei denen eine Therapie mit Nusinersen nicht infrage kommt oder die nicht mit Nusinersen behandelt werden möchten, wird eine statistisch signifikante und klinisch relevante, beträchtliche Verbesserung der alltagsrelevanten Funktion der oberen Extremitäten (Armfunktion) erreicht. <p>Gerade vor dem Hintergrund, dass die SMA eine seltene Erkrankung ist, die aufgrund ihrer vielfältigen klinischen Manifestationsformen hohe Anforderungen an die Evidenzgenerierung stellt, sollten die positiven dramatischen Effekte in der Wirksamkeit für SMA Typ I und die patientenrelevanten Vorteile, die im Rahmen der ersten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) für SMA Typ III nachgewiesen wurden, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Patientendaten vorgenommen. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der „naive“ Vergleich betrachtet.</p> <p>Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Stellungnahme adressiert wesentliche Punkte aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Risdiplam, die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seiner finalen Entscheidung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden sollten. Thematisiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SMA Typ I <ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen • Vorteile und Aussagekraft des MAIC • Anhaltende überlegene Wirksamkeit von Risdiplam • Indirekter Vergleich nach Bucher 2. SMA Typ III 3. Präsymptomatische Patienten 4. Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) 	
S.28-29	<p>1. SMA Typ I</p> <p>Im Nutzendossier zu Risdiplam wurde zur Ableitung des Zusatznutzens ein Vergleich mittels der Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC)-Methode durchgeführt. Dies ist eine adäquate und empfohlene Methode für Vergleiche von patientenindividuellen Daten mit aggregierten Daten (2). Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich ein nicht adjustierter</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich (im Folgenden „naiver Vergleich“ bezeichnet) vorgelegt. Die Vergleichbarkeit der untersuchten Populationen spielt im Rahmen der Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien eine zentrale Rolle.</p> <p>Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen Das IQWiG kritisiert in seiner Bewertung, dass für die in die FIREFISH (BP39056) eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine Angaben zur klinischen Symptomatik vorlägen. Bezüglich der Beatmungssituation zu Studienbeginn seien die Angaben für eine Bewertung der Ähnlichkeit beider Populationen unzureichend. Auf Basis unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien der FIREFISH und ENDEAR (CS3B) sei davon auszugehen, dass die Studienpopulation der ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hätte. Hierdurch entstünde ein Einfluss auf die Interpretation der Endpunkte zur Beatmung im vorgelegten Vergleich.</p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens beruht auf dem Vergleich mittels der MAIC-Methode, die durch Gewichten für eine hohe Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Populationen sorgt. Weil die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien nur geringfügig unterschiedlich waren, sind die tatsächlichen Charakteristika der rekrutierten Patienten für die Vergleichbarkeit maßgeblich. Aus den vorliegenden Informationen zu den</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH und ENDEAR vor. Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich der Mittelwerte für die Merkmale Alter bei Screening, Alter bei 1. Dosis, Alter bei Symptombeginn, Alter bei SMA-Diagnose und Krankheitsdauer sowie der Anzahl SMN2-Genkopien vergleichbar. Bezüglich der motorischen Funktion gemessen mittels der Subskala 2 des HINE und dem CHOP-INTEND zeigen sich zu Studienbeginn nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Bezüglich der geografischen Region zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede. Da sich auch die Einschlusskriterien bezüglich der medizinischen Versorgung</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientencharakteristika bei Studieneinschluss lässt sich ableiten, dass beide Populationen eine vergleichbare Krankheits schwere und Prognose aufwiesen. Die Vergleichbarkeit beider Populationen wurde im Nutzendossier umfassend dargestellt (3).</p> <p>Vorteile und Aussagekraft des MAIC Da sich trotz der großen Ähnlichkeit der Baseline-Charakteristika beider Studien die Populationen nie komplett gleichen, ist eine Gewichtung mittels MAIC die adäquate Methode, um auch kleine Unterschiede, die Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung haben können, maximal aneinander anzugleichen. Für die zentralen Baseline-Charakteristika „Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik“, „Alter bei erster Dosis“ und „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) Gesamtpunktzahl“ wurde in der Literatur klar aufgezeigt, dass diese die Krankheits schwere präzise beschreiben und eine prognostische Aussagekraft für den Krankheitsverlauf haben (4). Für die „Krankheitsdauer/Dauer der Symptomatik“ wurde dies vom IQWiG in der Bewertung zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) bestätigt (5). Für die drei oben genannten Faktoren wurde im MAIC gewichtet. Man sieht, dass beide Populationen nach der Gewichtung bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika nahezu identisch sind.</p>	<p>zwischen den Studien unterscheiden und keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie vorliegen, bleibt der Einfluss der Durchführung der beiden Studien in unterschiedlichen Ländern unklar.</p> <p>Für weitere Merkmale der Symptomatik bei Studienbeginn, wie z. B. Hypotonie, Pneumonie oder respiratorische Symptome liegen nur für die Studie ENDEAR Angaben vor. Ein Vergleich der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR hinsichtlich dieser Charakteristika ist daher nicht möglich.</p> <p>In der Studie FIREFISH wurden darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie von der Studie ausgeschlossen, gleiches gilt für bestimmte Patientinnen und Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse aufwiesen. Im Studienprotokoll der Studie ENDEAR finden sich keine entsprechenden Ausschlusskriterien.</p> <p>Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR ist zusammenfassend davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Risdiplam hat gegenüber Nusinersen konsistent positive dramatische Effekte über mehrere Endpunkte hinweg. Das Vorhandensein eines dramatischen Effekts schließt dabei per se aus, dass der vorliegende Effekt durch Störgrößeneinflüsse zustande gekommen sein kann (6). Den Vorteilen in der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber.</p> <p>Anhaltend überlegene Wirksamkeit von Risdiplam gegenüber Nusinersen mit dramatischen Effekten</p> <p>Mit der Veröffentlichung des Nusinersen Volldossiers steht ein weiterer Datenschnitt für die Studienpopulation der ENDEAR mit längerer Beobachtungszeit zur Verfügung. Auf Basis dieser neuen Daten zu Nusinersen und dem zweiten Datenschnitt zur FIREFISH wurde ein Update des Vergleichs mittels MAIC-Methode und des naiven, nicht adjustierten Vergleichs erstellt (siehe Appendix I).</p> <p>Das Update mit deutlich längerer Beobachtungsdauer in beiden Armen bestätigt die überlegene Wirksamkeit von Risdiplam gegenüber Nusinersen (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Übersicht Ergebnisse MAIC Risdiplam vs. Nusinersen (Langzeitdaten)</p> <table border="1" data-bbox="288 1318 1171 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1318 981 1385">Endpunkt</th> <th data-bbox="981 1318 1171 1385">Hazard Ratio (HR) [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Hazard Ratio (HR) [95% KI]			<p>Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der „naive“ Vergleich betrachtet.</p> <p>Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.</p>
Endpunkt	Hazard Ratio (HR) [95% KI]					

Mortalität		Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.
Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)	0,21 [0,03; 0,51]	
Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung	0,19 [0,07; 0,36]	
Beatmungspflichtigkeit		
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0,18 [0,03; 0,44]	
Motorische Funktion*		
Zeit bis zur CHOP-INTEND Response	2,67 [1,84; 4,21]	
Zeit bis zur HINE-2 Response**	1,45 [0,99; 2,03]	
Verträglichkeit		
Zeit bis zum Auftreten eines UE	0,61 [0,43; 0,87]	
Zeit bis zum Auftreten eines SUE	0,42 [0,25; 0,63]	
Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	0,42 [0,22; 0,63]	
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	0,21 [0,03; 0,51]	
<p>Ein Ereignis bedeutet ein Fortschreiten der Krankheit oder ein unerwünschtes Ereignis. Eine HR < 1 stellt einen Vorteil von Risdiplam dar.</p> <p>*Motorische Funktion: Hier gilt der Entwicklungsfortschritt als Ereignis. Eine HR > 1 stellt einen Vorteil von Risdiplam dar.</p> <p>** nicht interpretierbar aufgrund überlappender KM-Kurven (siehe Appendix I)</p> <p>Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE-2 = Hammersmith Infant Neurological Examination</p>		
<p>Die ursprünglich dramatischen Effekte des ersten Datenschnitts werden durch die Langzeitdaten bestätigt (mediane Beobachtungszeit FIREFISH: 2,2 Patientenjahren, mediane Beobachtungszeit ENDEAR: 2,8 Patientenjahren). Für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)“ konnte sich der Effekt im Vergleich zum ersten Datenschnitt sogar noch verbessern und ist nun nahezu dramatisch. Den Vorteilen in der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber. Alle Effekte sind gleichgerichtet zugunsten von Risdiplam (siehe Tabelle 1, sowie Appendix I).</p> <p>Indirekter Vergleich nach Bucher zeigt Überlegenheit von Risdiplam gegenüber Nusinersen</p>		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum patientenrelevanten Endpunkt „Sitzen“ operationalisiert über den Hammersmith Infant Neurological Examination, Subskala 2 (HINE-2) wurde ein Indirekter Vergleich (ITC, Indirect Treatment Comparison) nach der Bucher-Methode durchgeführt (siehe Appendix II) (7).</p> <p>Für den ITC wurden der gepoolte und gewichtete Risdiplam-Arm aus der FIREFISH und der Nusinersen-Arm aus der ENDEAR verwendet. Ein Vergleichsarm für Patienten, die alleinig BSC erhielten, wird nicht benötigt, da der Meilenstein „Sitzen“ von SMA Typ I Patienten im natürlichen Verlauf der Erkrankung per se und unter BSC nicht erreicht werden kann (8–11). Für den Vergleichsarm und Brückenkomparator BSC wird daher der Anteil der Patienten, die das Sitzen erlernen, auf 0 gesetzt. Der Behandlungseffekt von Risdiplam vs. BSC bzw. Nusinersen vs. BSC, kann daher als den Anteil von Respondern aus dem Risdiplam-Arm bzw. Nusinersen-Arm betrachtet werden. Der Effekt von Risdiplam vs. Nusinersen aus dem ITC nach Bucher, dargestellt durch die Differenz der Anzahl an Respondern der Risdiplam und Nusinersen Patienten, ist statistisch signifikant zugunsten von Risdiplam und beträgt 0,169 (0,030; 0,308).</p> <p>Fazit: Die zur Beurteilung der Vergleichbarkeit primär heranzuziehenden Patientencharakteristika zeigen deutlich, dass die Populationen der</p>	<p>Da es sich bei der Studie FIREFISH um eine einarmige Studie handelt, stellt ein ITC nach Bucher kein methodisch geeignetes Vorgehen dar.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FIREFISH und ENDEAR sehr ähnlich sind. Die MAIC-Methode macht die Populationen nahezu identisch und zeigt, dass Risdiplam in Bezug auf die zentralen patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit Nusinersen überlegen ist. Diese gleichgerichteten Effekte mit teilweise dramatischem Ausmaß sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden, zumal die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse durch einen weiteren Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit bestätigt wurden. Der ergänzend dargestellte ITC nach Bucher zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Risdiplam gegenüber Nusinersen für den Endpunkt „Sitzen“. Den Vorteilen in der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber. Insgesamt leitet sich ein erheblicher Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen ab.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>
S. 4	<p>2. SMA Typ III</p> <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die SUNFISH (BP39055) als Single-Komparator-Studie nicht geeignet ist, die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC“ abzubilden. Eine Single-Komparator-Studie mit BSC als einziger Therapieoption im Vergleichsarm wäre nur dann eine adäquate Umsetzung der ZVT, wenn für die eingeschlossenen Patienten eine Behandlung mit Nusinersen nicht infrage käme. Retrospektiv ließe</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.</p> <p>Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich dies nicht beantworten, da diese Entscheidung eine individuelle Abwägung der Patienten (bzw. deren Eltern) unter Einbezug des behandelnden Arztes sei. Dennoch werden die Ergebnisse der SUNFISH für die Teilpopulation der Patienten mit SMA Typ III in der Bewertung des IQWiG ergänzend dargestellt und bewertet (1).</p> <p>Die Festlegung der aktuellen ZVT erfolgte nach finaler Einreichung des Nutzendossiers (1). Roche begrüßt die Entscheidung des G-BA, Nusinersen als Therapieoption für Patienten mit SMA Typ III in die ZVT mit aufzunehmen. In Deutschland wird ein großer Teil der SMA Typ III Patienten mit Nusinersen behandelt. Es gibt dennoch Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht mit Nusinersen behandelt werden können oder nach einer persönlichen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mit Nusinersen behandelt werden möchten. Mit der Erkrankungsschwere assoziierte Gründe, die einer Behandlung mit Nusinersen entgegenstehen können, wurden vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Risdiplam diskutiert (1). Da eine intrathekale Therapie aufgrund der Invasivität des Eingriffs eine persönliche Nutzen-Risiko-Abwägung des Patienten erfordert, ist es grundsätzlich ebenfalls möglich, dass sich ein Patient aus Gründen, die unabhängig von der Erkrankungsschwere sind, gegen eine Behandlung mit Nusinersen entscheidet. Die Entscheidung wird patientenindividuell getroffen und ist anhand medizinischer Kriterien nicht ableitbar (12–14). Deshalb ist die SUNFISH</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine Teilpopulation, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>repräsentativ für diese Population und sollte für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber BSC herangezogen werden.</p> <p>Das IQWiG würdigt in seiner Bewertung, dass Risdiplam im Vergleich zu BSC die Armfunktion signifikant und klinisch relevant verbessert. Ein Effekt dieser Größenordnung wurde in der Nutzenbewertung zu Nusinersen für SMA Typ II als beträchtlich eingestuft (15, 16). Die Armfunktion ist für die Patienten in einer Situation, in der die Gehfähigkeit nicht wiederherstellbar ist, essentiell zum Erhalt der Selbständigkeit sowie zur Bewältigung des Alltags. Den Vorteilen in der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile in der Verträglichkeit gegenüber.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die im Nutzendossier beschriebenen Vorteile von Risdiplam gegenüber BSC sollten nicht nur in der Beschreibung der Ergebnisse, sondern auch in der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden. Auch wenn gegenüber Nusinersen keine vergleichenden Daten vorliegen und somit kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, so liegen mit der SUNFISH vergleichende Daten gegenüber BSC als Teil der ZVT vor. Hier wurde basierend auf der randomisiert kontrollierten Studie SUNFISH ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Eine Ableitung des Zusatznutzens in Anwendungsgebieten, in denen eine Therapie</p>	<p>Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für die vorliegende Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 eine relevante Therapieoption darstellen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Maßgabe des Arztes ZVT ist, wurde in vorherigen Verfahren bereits so gehandhabt (17).</p>	<p>diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.</p> <p>Für die Mortalität und die Endpunkte MFM-32, HFMSE und EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt RULM der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC, der als relevanter Effekt interpretiert wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den SUEs nicht berücksichtigt, da keine Auswertungen ohne Ereignisse vorliegen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Teilpopulation traten bis zu Monat 12 keine Abbrüche wegen UEs auf. Insgesamt wird in der Kategorie der Nebenwirkungen weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC abgeleitet</p> <p>Die vorliegenden Daten sind mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH behelfsweise für die vergleichsweise kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt unter Berücksichtigung des in der Studie SUNFISH gezeigten Vorteils bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten (RULM) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, der aufgrund der großen Unsicherheiten der herangezogenen Studiendaten vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>
S. 4	<p>3. Präsymptomatische Patienten</p> <p>In seiner Bewertung definiert das IQWiG neben Patienten mit SMA Typ I, Typ II und Typ III zudem präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von zwei Monaten als bewertungsrelevant. Wie vom IQWiG dargelegt, wurden im Dossier keine Daten zu präsymptomatischen Patienten gezeigt, da noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden Studie RAINBOWFISH (BN40703) vorliegen.</p> <p>Die SMN2-Kopienzahl ist als ergänzende Definition des in der Zulassung von Risdiplam beschriebenen Anwendungsgebietes der SMA Typ I, Typ II und Typ III zu verstehen. Diese wird erst mit dem beschlossenen flächendeckenden Neugeborenen-Screening relevant</p>	<p>Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA ab einem Alter von 2 Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen SMN2-Genkopien 2 verschiedene Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden. Im aktuellen Versorgungsalltag ohne Neugeborenen screening spielt die Therapie von präsymptomatischen Patienten mit Risdiplam keine Rolle. Dies wurde von Behandlern bestätigt.	2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, sowie für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC“ bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor.
	<p>4. ZVT Kosten</p> <p>Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V zu Nusinersen vom 20. Mai 2021, soll zur Berechnung der Behandlungsdauer von Nusinersen rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden (15). Hieraus ergeben sich laut Beschluss für das erste Behandlungsjahr mit Nusinersen 6,5 Behandlungen pro Patient und für die Folgejahre 3 Behandlungen pro Patient. Demnach entstehen für Nusinersen Jahrestherapiekosten pro Patient von 566.745,01 € für Jahr 1 und 261.574,62 € für die Folgejahre (16).</p> <p>Nusinersen ist im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Risdiplam als ZVT zu berücksichtigen. Daher sollten die vom G-BA festgelegte und oben dargestellte Behandlungsdauer und die</p>	Die Therapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind im Beschluss dargestellt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	daraus resultierenden Jahrestherapiekosten von Nusinersen im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Risdiplam herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A21-50 - Risdiplam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0: Auftrag: A21-50; Version: 1.0; Stand: 29.07.2021; 2021.
2. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*; 28(10):935–45, 2010. doi: 10.2165/11538370-000000000-00000.
3. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Risdiplam (Evrysdi®), Modul 4A, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2021.
4. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N et al. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clin Pharmacol Ther*, 2021. doi: 10.1002/cpt.2247.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A21-68 - Onasemnogen-Abepravovec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0: Auftrag: A21-68, Version: 1.0, Stand:12.08.2021; 2021.
6. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020; 2020.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*; 50(6):683–91, 1997. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
8. Walter MC, Schoser B. Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. *Akt Neurol*; 45(08):617–24, 2018. doi: 10.1055/a-0642-1775.
9. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*; 6:71, 2011. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
10. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*; 86(4):261–70, 2010. doi: 10.2223/JPED.1988.
11. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. *Arch Neurol*; 68(8):979–84, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.
12. Gusset, Nicole on behalf of SMA Europe. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy, 2021. doi: 10.1016/j.nmd.2021.01.012.
13. Thieme Compliance GmbH. Lumbalpunktion.: Dokumentierte Patientenaufklärung. Herausgeber: Thieme Compliance GmbH. Fachgebietshrsg.: Prof. Dr. med. H. Topka. Autoren: Prof. Dr. med. H. Topka, Dr. O. Kastrup. Juristische Beratung: RA Dr. jur. A. Schwerdtfeger. Bestell-Nr. DE616028; 2020.
14. La Foresta S, Faraone C, Sframeli M, Vita GL, Russo M, Profazio C et al. Intrathecal administration of Nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a

single Italian center. *Neurol Sci*; 39(11):1961–4, 2018. doi: 10.1007/s10072-018-3506-z.

15. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.
16. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 21.
17. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid: Vom 17. März 2016; 2016.
18. Biogen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nusinersen (Spinraza®), Modul 4.A.1, Infantile 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA): Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2020.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V.

Datum	11. August 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Risdiplam veröffentlicht am 29. Juli 2021
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. (www.dgn.org), vertreten durch Prof. Dr. med. Maggie C. Walter und Prof. Dr. med. Tim Hagenacker

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Walter/Hagenacker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) möchte die Möglichkeit zur Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Nusinersen zur Behandlung der 5q-assozierten Spinalen Muskelatrophie (SMA) wahrnehmen.</p> <p>Seit der Zulassung von Nusinersen, Zolgensma und Risdiplam zur Behandlung der 5q-SMA haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für SMA-Patienten erheblich verändert. Auch im Erwachsenenalter ist die Erkrankung weiterhin durch einen progressiven Verlust der motorischen Funktionen gekennzeichnet. Erwachsene SMA-Patienten zeigen in Abhängigkeit von der klassischen Krankheitsklassifikation eine erhebliche phänotypische Variabilität. Bei den schwer betroffenen Patienten hängt die Autonomie, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität häufig an einer residualen Funktion, wie z.B. der selbständigen Bedienung des Rollstuhl-Joysticks; im Vergleich weniger schwer betroffene Patienten sind vor allem durch den Verlust der Gehfähigkeit bedroht, deren Verlust eine erhebliche Einschränkung bedeutet. Mit dem frühestmöglichen Beginn medikamentöser Therapien in Kindheit und Jugend ist dabei im Laufe der kommenden Jahre mit einer Veränderung dieser Phänotypen zu rechnen. Die Existenz einer SMA Typ 4 wird darüber hinaus zunehmend angezweifelt. Bei der überwiegenden Anzahl handelt es sich um Patienten, bei denen sich retrospektiv bereits im Jugendalter erste Symptome zeigten, womit diese phänotypisch einer SMA Typ 3 zugeordnet werden könnten. Übrige Fälle sind häufig nicht genetisch gesichert worden. Bei diesen zeigt sich dann meistens keine 5q-assozierte SMA Form.</p> <p>Die Punkte, in denen wir mit der Dossierbewertung nicht übereinstimmen, möchten wir hier gesondert kommentieren. Wir</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Walter/Hagenacker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beziehen uns hierbei im Besonderen auf die Behandlung erwachsener 5q-SMA-Patienten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Walter/Hagenacker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>Anmerkung: SMA1 – Populationen FIREFISH vs. ENDEAR werden hier als nicht vergleichbar dargestellt, obwohl Alter bei 1. Dosis, Krankheitsdauer und motorische Funktion bei Studienbeginn durchaus vergleichbar sind; aufgrund fehlender Angaben zur Beatmung und zur respiratorischen Symptomatik wird hier davon ausgegangen, dass die Studienpopulation von ENDEAR eine ungünstigere Prognose hinsichtlich respiratorischer Ereignisse hat. Ebenso wird der MAIC FIREFISH vs. ENDEAR / SHINE 2. Datenschnitt mit dem Argument, dass es sich hier um einzelne Arme verschiedener Studien handelt, nicht anerkannt, ausschließlich der „naive“ Vergleich wird zur Beurteilung herangezogen. Der Zusatznutzen von Risdiplam wird ausschließlich aus der oralen Darreichungsform abgeleitet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: 1. Anerkennung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen Im CHOP-Intend Score lag bei FIREFISH im naiven Vergleich bei 22,5, in ENDEAR bei 26,6, so dass wenn überhaupt die Patienten in FIREFISH schwerer betroffen waren.</p> <p>2. Anerkennung des MAIC.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH und ENDEAR vor.</p> <p>Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich der Merkmale Alter bei Screening, Alter bei 1. Dosis, Alter bei Symptombeginn, Alter bei SMA-Diagnose und Krankheitsdauer sowie der Anzahl SMN2-Genkopien vergleichbar. Bezüglich der motorischen Funktion gemessen mittels der Subskala 2 des HINE und dem CHOP-INTEND zeigen sich zu Studienbeginn nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Bezüglich der geografischen Region zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede. Da sich auch die Einschlusskriterien bezüglich der medizinischen Versorgung zwischen den Studien unterscheiden und keine Angaben</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein aktueller publizierter Vergleich zwischen Onasemnogene abeparvovec und Nusinersen bei SMA1 (Bischof M, Curr Med Res Opin 2021; online ahead of print) nutzt ebenfalls den MAIC in Ermangelung direkter Vergleichsstudien.</p> <p>Mögliche Erklärungen für den großen Effekt-Unterschied zwischen Risdiplam und Nusinersen ist die systemische Wirksamkeit von Risdiplam (z.B. die Wirkung an der motorischen Endplatte), die einer Wirksamkeit rein im zentralen Nervensystem (Nusinersen) gerade bei SMA1 überlegen ist, und den größeren Effekt von Risdiplam bei schwer betroffenen SMA1 Patienten erklären könnte, da durch weniger SMN2 Kopien auch in der Peripherie mehr SMN-Protein fehlt. Dies wird auch in der besseren Wirksamkeit in Hinblick auf die respiratorische Funktion reflektiert. Durch die tägliche, orale Gabe von Risdiplam wird im Vergleich zu Nusinersen (Aufsättigungsphase in den ersten Monaten, bis Wirkspiegel erreicht ist) schneller mehr SMN2-Protein produziert, so dass die Wirksamkeit von Risdiplam früher eintritt, was ebenso besonders für die sonst rasch progredienten SMA1 Patienten relevant ist.</p> <p>3. Anerkennung des Zusatznutzens von Risdiplam nicht nur wegen der oralen Darreichungsform, sondern wegen der systemischen Wirksamkeit, die gerade bei SMA1 von großem Vorteil ist. Durch die geringe Anzahl von SMN2 Kopien bei SMA1 wird die Peripherie,</p>	<p>zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie vorliegen, bleibt der Einfluss der Durchführung der beiden Studien in unterschiedlichen Ländern unklar.</p> <p>Für weitere Merkmale der Symptomatik bei Studienbeginn, wie z. B. Hypotonie, Pneumonie oder respiratorische Symptome liegen nur für die Studie ENDEAR Angaben vor. Ein Vergleich der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR hinsichtlich dieser Charakteristika ist daher nicht möglich.</p> <p>In der Studie FIREFISH wurden darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie von der Studie ausgeschlossen, gleiches gilt für bestimmte Patientinnen und Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse aufwiesen. Im Studienprotokoll der Studie ENDEAR finden sich keine entsprechenden Ausschlusskriterien.</p> <p>Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR ist zusammenfassend davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>z.B. die motorische Endplatte und die Organe, von intrathekal verabreichten Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten, nicht adressiert, im Gegensatz zur systemischen Gabe i.v. oder oral.</p>	<p>Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der „naive“ Vergleich betrachtet.</p> <p>Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p>Anmerkung: Vergleichbarkeit SUNFISH vs. CHERISH bei SMA2 Aufgrund der schlechteren motorischen Funktionsfähigkeit der SMA2 Patienten (ermittelt mit HFMSE) in SUNFISH im Vergleich zu CHERISH war ein indirekter bzw. ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen beiden Studien nicht möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Letztlich entsteht hier ein Nachteil für Risdiplam - weil in SUNFISH auch ältere und schwerer betroffene Patienten eingeschlossen werden konnten, kann nicht mit CHERISH verglichen werden, dadurch wird auch kein Zusatznutzen anerkannt. Im Real-life Szenario stellt sich die Situation allerdings folgendermaßen dar: Risdiplam wird aktuell in der klinischen Praxis hauptsächlich bei SMA2 Patienten eingesetzt, weil diese in besonderem Maße von schweren Skoliosen betroffen sind, die die Gabe von Nusinersen sehr schwierig bzw. unmöglich machen können (Applikation nur unter Zuhilfenahme von z.B. Computertomographie, Risiko der Strahlenbelastung durch mehrfache Injektionen; „Burden-of-treatment“). Auch wenn ein Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der Patienten in der SUNFISH und in der CHERISH nicht möglich</p>	<p>Mangels direkt vergleichender Studien, prüft der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Für Risdiplam berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die für die Fragestellung relevante Teilpopulation der RCT-Studie SUNFISH, in der nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 entweder Risdiplam oder Placebo erhielten. Für einen Vergleich gegenüber Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studien CHERISH und EMBRACE. Bei der Studie CHERISH handelt es sich um eine RCT, in die Patientinnen und Patienten mit SMA vom Typ 2 entweder mit Nusinersen oder einer Scheinintervention behandelt wurden. In die RCT EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q assoziierter SMA eingeschlossen werden, die entweder Nusinersen oder eine Scheinintervention erhielten. Bei der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien stellt der pharmazeutische Unternehmer jedoch maßgebliche Unterschiede</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	war, hat Risdiplam gerade bei SMA2 Patienten im klinischen Alltag durch die orale Gabe einen besonderen Nutzen und Stellenwert.	insbesondere hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Screenings der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie deren Erkrankungsdauer fest und schlussfolgert, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben ist. Zusammenfassend ist ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 auf Basis der identifizierten Studien nicht möglich.
S. 7	<p>Anmerkung: Anpassung der ZVT bei SMA3 Die ZVT bei SMA3 wurde IQWiG-seitig von BSC auf Nusinersen erweitert, was den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland abbildet. Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der Vergleichstherapie Therapie mit Nusinersen oder BSC abzuleiten, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Nusinersen nicht umgesetzt ist und davon auszugehen ist, dass diese für einen relevanten Anteil der in der Studie eingeschlossenen Patienten eine geeignete Therapieoption gewesen wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In besonderen medizinischen Konstellationen (z.B. Skoliose, einliegende Implantate, Risiko der Sedierung, langfristige</p>	<p>Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.</p> <p>Der zweite Studienteil der Studie SUNFISH ist eine doppelblinde Placebo-kontrollierte RCT, in die nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assozierten SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening, sowie klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strahlenbelastung durch Notwendigkeit der CT-gesteuerten intrathekalen Injektion) gibt es Patienten, für die Nusinersen nicht in Frage kommt bzw. die Therapie aufgrund der therapieassoziierten Situation von den Patienten/den Angehörigen abgelehnt wird. Für diese Patientenpopulation sollte der vom IQWiG anerkannte Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC bezüglich der Armfunktion (RULM) formal als Zusatznutzen gewürdigt werden. Die über die von SMA Europe erhobenen Daten hergeleitete Quantifizierung der Häufigkeit von Fällen, in denen Nusinersen keine Therapieoption darstellt (20% der SMA3 Patienten, Gusset N, Neuromuscul Disord 2021), ist eine geeignete Methode, welche die tatsächliche Häufigkeit in Deutschland jedoch vermutlich leicht überschätzt, in unserer Erfahrung können/wollen ca. 15% aller SMA3 Patienten aus o.g. Gründen nicht mit Nusinersen behandelt werden.</p>	<p>eingeschlossen wurden. Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine Teilpopulation, für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.</p> <p>Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, abzuleiten.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11	<p>Anmerkung: Präsymptomatische SMA Für die Bewertung des Zusatznutzens bei präsymptomatischen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden noch keine Daten vorgelegt, so dass ein Zusatznutzen noch nicht belegt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ab 1.10.21 erfolgt der flächendeckende Start des Neugeborenen Screenings für SMA. Aktuell werden präsymptomatische Patienten nur im Rahmen des Neugeborenen Screening-Pilotprojekts in Bayern und NRW identifiziert. Über das Neugeborenen Screening-Pilotprojekt identifizierte Patienten werden aufgrund der Zulassungssituation (Altersgrenze: 2 Monate) nicht mit Risdiplam behandelt, da die Patienten schnellstmöglich behandelt werden müssen („time is motor neuron“). Aussagekräftige Daten aus RAINBOWFISH bleiben abzuwarten.</p>	<p>Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA ab einem Alter von 2 Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen SMN2-Genkopien 2 verschiedene Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, sowie für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC“ bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bischof M , Lorenzi M , Lee J , Druyts E , Balijepalli C , Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin* 2021, online ahead of print.
2. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, Klouvi L, Mejat A, Ouillade MC, de Lemus M. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2021;31(5):419-430.

5.3 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V.

Datum	20. August 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Risdiplam/Evrysdi veröffentlicht am 2. August 2021
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (www.neuropaediatric.com) vertreten durch Prof. Dr. Andreas Hahn Prof. Dr. Janbernd Kirschner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesellschaft für Neuropädiatrie bedankt sich für die Möglichkeit einer Stellungnahme zu der Nutzenbewertung von Risdiplam zur Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA).</p> <p>Mit der Markteinführung von Nusinersen im Jahr 2017 und Onasemnogen-Abeparvovec im Jahr 2020 hat sich die Versorgungslandschaft und die Perspektive für betroffene Patientinnen und Patienten und Ihre Familien in Deutschland dramatisch verändert. Die SMA tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa 1:8.000 Neugeborene auf. Damit werden jedes Jahr etwa 100 Menschen mit SMA geboren. Über die Hälfte der Betroffenen sind von einer schweren Verlaufsform betroffen, die unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tode oder zur Abhängigkeit von einer dauerhaften Beatmung führt. Die Einführung der medikamentösen Therapien hat zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität und Morbidität geführt. Deutlich weniger Patientinnen und Patienten sind heutzutage auf eine Beatmung oder eine künstliche Ernährung angewiesen, was sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren Outcome verbunden ist. Mit der geplanten Aufnahme der SMA-Diagnostik in das allgemeine Neugeborenenenscreening und einer dadurch möglichen präsymptomatischen Therapie erwarten wir eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.</p> <p>Die bisherigen Erfahrungen zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sind noch begrenzt. Der Einsatz von Nusinersen erfordert eine regelmäßige intrathekale Applikation, die bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium schwierig sein kann. Bei der Gentherapie sind die Erfahrungen bei Patientinnen und Patienten</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jenseits des Säuglingsalters sehr begrenzt. Grundsätzlich begrüßen wir es sehr, dass jetzt mit Risdiplam eine weitere Therapieoption zur Behandlung der SMA zur Verfügung steht.</p> <p>Die Tatsache, dass es keine vergleichenden Studien zwischen den drei zugelassenen Therapien gibt, macht aber die Beratung der Betroffenen und die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag schwierig. Es wäre deshalb aus unserer Sicht dringend erforderlich weitere Evidenz zu generieren, um für die einzelnen Patientinnen und Patienten die optimale Therapie auswählen zu können. Neben der Wirksamkeit und Sicherheit ist dabei auch die Wirtschaftlichkeit zu beachten.</p> <p>Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival-of-Motor-Neuron(SMN)2-Gens.</p> <p>In vielen Punkten stimmen wir mit der Dossierbewertung überein. Unsere Stellungnahme beschränkt sich auf einige Punkte, bei denen wir eine Korrektur für geboten halten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Die Therapie mit Risdiplam wurde in klinischen Studien nicht mit der bereits etablierten Standardtherapie Nusinersen (Zulassung 2017) verglichen. Vielmehr erfolgte in der Sunfish-Studie in Part 2 ein randomisierter Vergleich gegenüber Placebo. Die Durchführung dieser klinischen Studien wurde in Deutschland nicht erlaubt, da den Patientinnen und Patienten potentiell die Standardtherapie mit Nusinersen vorenthalten wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen Therapien halten wir eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem krankheitsspezifischen Register für notwendig. Nur so können die bestehenden Wissenslücken zum Zwecke der Nutzenbewertung zumindest teilweise gefüllt werden.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p><u>Anmerkung:</u> Bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patientinnen und Patienten ist die intrathekale Applikation von Nusinersen aufgrund einer Skoliose oder vorausgegangenen Wirbelsäulenversteifung technisch schwierig und oft nur CT-gesteuert möglich. Wegen der Schmerzhaftigkeit und Länge einer solchen Prozedur muss die Injektion oft in Sedierung oder sogar Narkose erfolgen. Zudem führen die repetitiven CT-Untersuchungen zu einer nicht zu vernachlässigenden Strahlenbelastung (Kizina K et al. Front Neurol 2019; 10:1166). Für</p>	<p>Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>solche Patientinnen und Patienten stellt die Möglichkeit einer oralen Applikation eine wichtige Alternative dar.</p> <p>Darüber hinaus existiert eine nicht unerhebliche Zahl von Patientinnen und Patienten, bei denen auch CT-gesteuert eine Nusinersen-Gabe nicht möglich ist, oder die sich aufgrund des damit verbundenen Aufwandes und der Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen können. In einer aktuellen Patientenerhebung wird dieser Anteil mit 13% angegeben (Gusset N et al. Neuromuscul Disord; accepted). Hier ist aus unserer Sicht zu diskutieren, ob nicht für die Bewertung des Zusatznutzens eher der Best Standard of Care herangezogen werden sollte.</p> <p>Aus klinischer Perspektive sollten diese Patientinnen und Patienten bei der Bewertung des Zusatznutzens gesondert betrachtet werden. Die ausbleibende Strahlenbelastung und Vereinfachung der Applikation sind hier deutliche Vorteile der Therapie mit Risdiplam.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Gesonderte Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, bei denen eine intrathekale Applikation von Medikamenten aus anatomischen Gründen gar nicht oder nur unter radiologischer Kontrolle möglich ist.</p>	<p>Der zweite Studienteil der Studie SUNFISH ist eine doppelblinde Placebo-kontrollierte RCT, in die nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening, sowie klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 eingeschlossen wurden. Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine Teilpopulation, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.</p> <p>Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, abzuleiten.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.

Literaturverzeichnis

Kizina K et al. Clinical implication of dosimetry of Computed tomography – and fluoroscopy-guided intrathecal therapy with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Front Neurol* 2019;10:1166

Gusset N et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31:419-430.

5.4 Stellungnahme der Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Datum	12.08.2021
Stellungnahme zu	Risdiplam/Evrysdi® 2021-05-01-D-663
Stellungnahme von	Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Novartis Gene Therapies erforscht und vertreibt Arzneimittel im Indikationsgebiet „Spinale Muskelatrophie“ und reicht daher zur Nutzenbewertung von Risdiplam – 2021-05-01-D-663 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i>	
<p>Anmerkung:</p> <p>1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Die Festlegung der zVT als Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) und einem SMA Typ 1 entspricht nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Seit Juli 2020 steht mit Onasemnogen-Abepravovec eine weitere Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien zur Verfügung. Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec werden beide auf Basis einer individuellen Therapieentscheidung in der Praxis eingesetzt. Bei Patienten mit SMA Typ 1 treten die ersten Symptome bereits in einem Alter < 6 Monate auf und die Patientinnen und Patienten haben ohne krankheitsmodifizierende Therapie eine Lebenserwartung von < 2 Jahren [1]. Auch die Gesellschaft für Neuropädiatrie, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft benennen in der aktuellen Therapiesituation die Wirkstoffe Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec als empfohlene</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA limitiert.</p> <p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Nusinersen eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze vorgenommen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 hat der G-BA für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für Patientinnen und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und einem frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) lautet: Nusinersen oder Onasemnogen-Abepravovec</p>	<p>Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien ist ein Zusatznutzen für Nusinersen gegenüber BSC nicht belegt. Der G-BA hat jedoch darauf hingewiesen, dass Nusinersen unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien eine relevante Therapieoption darstellen kann.</p> <p>In die Evidenzsynopse konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und für Typ 2 und 3 und ein systematisches Review zur Behandlung der SMA mit Nusinersen in die Evidenzsynopse eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine ausreichenden Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In die Evidenzsynopse findet sich auch eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.</p> <p>Es liegt keine aggregierte bzw. höherwertige Evidenz für den Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec vor. Ein Beschluss über eine Nutzenbewertung für den im Mai 2020 zugelassenen Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec steht aufgrund des Überschreitens der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze noch aus. Der Wirkstoff kommt daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 67, Kap. 3.1.3	<p>Anmerkung:</p> <p>2. Größe der Zielpopulation</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seinem aktuellen Modul 3 im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren [3] eine größere GKV-Zielpopulation an. Dies hängt unter anderem auch damit zusammen, dass der pharmazeutische Unternehmer im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren [4] einen niedrigeren Anteil von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 an den inzidenten Fällen angibt (47,5 % versus 60 %) und entsprechend einen höheren Anteil der weiteren SMA Typen. Der pharmazeutische Unternehmer gibt als Quelle König et al. 2019 an, die einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 von 36 % angibt. Allerdings gehen die Autoren selbst von einer Unterschätzung des SMA-Typ-1-Anteils aus, da auf Grund der hohen Mortalität dieser Subpopulation viele Patientinnen und Patienten in den ersten Lebensjahren verstorben sind und nicht erfasst wurden [5]. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Berechnung des Anteils der SMA Typen auf Basis des Zeitraums der Diagnosestellung ist mit großer Unsicherheit behaftet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene geschätzte Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten höher als im vorangegangenen Verfahren. Dies ist in den unterschiedlichen Quellen und Herleitungswegen zur Prävalenz begründet. Während im vorangegangenen Verfahren die Prävalenz für das Jahr 2007 direkt aus einer Quelle entnommen wurde, leitet der pharmazeutische Unternehmer in dem vorliegenden Dossier die Prävalenz über die Inzidenz und die Krankheitsdauer getrennt nach SMA-Typen anhand mehrerer Quellen her. Aufgrund der längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer und einer entsprechend höheren Anzahl prävalenter Fälle ergibt sich insbesondere der verhältnismäßig hohe Anteil für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3).</p> <p>Um den Unsicherheiten der unterschiedlichen Herleitungswegen gerecht zu werden, wird im vorliegenden Beschluss für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und für die Gruppe der Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 wird für die Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt.	und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 bzw. mit 5q-SMA Typ 3 eine breitere Spanne aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren abgebildet. Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.
S. 74, Kap. 3.2	<p>Es werden vom pharmazeutischen Unternehmen ausschließlich die ambulanten Therapiekosten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen dargestellt. Jedoch wird Nusinersen auch im stationären Bereich angewendet, sodass auch die Kosten eines stationären Aufenthalts beziffert werden müssten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Therapiekosten eines stationären Aufenthalts im Zusammenhang mit der Applikation von Nusinersen werden beziffert und berücksichtigt.</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Nusinersen entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Literaturverzeichnis

1. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 5(4):499-506.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. [Zugriff: 07.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_ZD.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4217/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nusinersen_D-614.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 14.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3826/2020-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen_IQWiG_Onasemnogen_Abeparvovec-D-549.pdf.
5. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, et al. (2019): De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet journal of rare diseases*; 14(1):152.

5.5 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	23.08.2021
Stellungnahme zu	Risidplam / Evrysdi®
Stellungnahme von	Biogen GmbH Riedenburger Straße 7 81677 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und Zusammenfassung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.08.2021 die Nutzenbewertung für Risdiplam (Evrysdi®) für folgende Indikation veröffentlicht: 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.</p> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt das Arzneimittel Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA und möchte zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nusinersen ist zweckmäßige Vergleichstherapie• Indirekter Vergleich: Datenbasis, Methodik, Ableitung des Zusatznutzens• Langfristiger Anstieg von Typ 1- und Typ 2-Patienten	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 ff. und 54	<p>1. Nusinersen ist zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Nusinersen hat in dem Beschluss vom 20.05.2021 zur erneuten Nutzenbewertung vom G-BA einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 erhalten, für die Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen erhalten. Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien stellt Nusinersen zudem eine relevante Therapieoption dar. [1]</p> <p>Für Nusinersen wurde ein für seltene Erkrankungen sehr umfangreiches Studienprogramm mit fünf Studien durchgeführt. Darunter waren zwei randomisierte doppelblinde, scheininterventionskontrollierte klinische Phase III-Studien, die die klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Nusinersen belegen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nusinersen war die erste zugelassene krankheitsmodifizierende Behandlung von SMA, welche die motorischen Funktionen verbessert und die Überlebensrate der Patienten erhöht, indem es Einfluss auf die Krankheitsprogression nimmt. Der patientenrelevante Nutzen zeigt sich insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Gegenüber der Versorgung mit Best Supportive Care (BSC) kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen.</p> <p>Nusinersen hat sich als die Standardtherapie für Patienten mit 5q-SMA etabliert. Biogen begrüßt die Entscheidung des G-BA, Nusinersen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie in allen zugelassen Teilpopulationen für Risdiplam zu benennen. Damit unterstreicht der G-BA die Bedeutung von Nusinersen in dieser Indikation und die Tatsache, dass es sich hier um die Standardtherapie handelt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, S. 16, S. 36	<p>2. Indirekter Vergleich: Datenbasis, Methodik, Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>Der Hersteller führt im Rahmen der Nutzenbewertung und zur Ableitung eines Zusatznutzens für Risdiplam zur Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 einen indirekten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Biogen möchte zu einzelnen Aspekten dieses Vergleichs im Folgenden Stellung nehmen:</p> <p>2a) SHINE gehört zur relevanten Datenbasis für den indirekten Vergleich</p> <p>Zunächst ist hinsichtlich der Datenbasis anzumerken, dass der Hersteller im indirekten Vergleich sich ausschließlich auf die Nusinersen-Daten der ENDEAR-Studie bezieht. Es liegen jedoch von Nusinersen ebenfalls Langzeitdaten aus der SHINE-Studie vor, die die relevante Patienten-Teilpopulation umfasst.</p> <p>Die SHINE-Studie (CS11) ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. Insgesamt 89 Patienten der ENDEAR-Studie gingen in die SHINE über.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH und ENDEAR vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers Daten des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR mit längeren Beobachtungsdauern nachgereicht. Für die Studie FIREFISH wird der</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wird durch die vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt – als wichtigster Vorteil ist hier die Vermeidung des Todes nach dem Alter von 2 Jahren zu nennen. Es zeigte sich für die ITT-Population ein langfristiger Vorteil einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe. Es liegen signifikante Ergebnisse aus der Dimension Mortalität, Morbidität und Sicherheit gegenüber einer späteren Behandlung vor. Es zeigt sich weiterhin, dass auch eine späte Gabe von Nusinersen mit einer starken Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2 und dem geringeren Auftreten von manchen UEs wie beispielsweise Pneumonien einhergeht.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die Ergebnisse der Auswertung SHINE-ENDEAR im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung mit Beschluss vom 20.05.2021 ebenfalls und zieht sie zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen heran. [1; 2]</p> <p>Es wird deutlich, dass die SHINE-Studie eine relevante zusätzliche Datenbasis für den in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleich darstellt und daher für die hier relevanten Fragestellungen nicht unberücksichtigt bleiben darf.</p>	<p>Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten verwendet, für die Studie SHINE der Datenschnitt vom 27.08.2019.</p> <p>Für den Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator und zum anderen einen nicht adjustierten Vergleich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse („naiver“ Vergleich) dar.</p> <p>Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der „naive“ Vergleich betrachtet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2b) Ableitung des Zusatznutzen auf Basis eines „naiven“ Vergleichs mit hohen Unsicherheiten</p> <p>Der Hersteller zeigt einen „naiven“ Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen für Patienten mit Typ 1 SMA. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risdiplam für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung.</p> <p>Hierzu ist festzuhalten, dass auch das IQWiG feststellt:</p> <p><i>„... die Ausschlusskriterien der Studie FIREFISH bezüglich der Beatmung zu Studienbeginn und der Krankheitsgeschichte zur respiratorischen Symptomatik (z. B. Pneumonien) Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose umfänglicher ausschließen als die Ausschlusskriterien der Studie ENDEAR. Somit ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Die vorliegenden Patientencharakteristika können diese Unsicherheit nicht ausräumen. So fehlen vergleichende Charakteristika – und damit Informationen zu Confoundern – zur respiratorischen Symptomatik vor und zu Studienbeginn sowie zur Beatmungssituation bei Studienbeginn nach Art (invasiv, nicht invasiv, tagsüber, nachts) und Dauer der Beatmung.“</i></p>	<p>Der vorgelegte „naive“ Vergleich für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 ist mit sehr großen Unsicherheiten verbunden.</p> <p>Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch das IQWiG stellt somit in diesem Zusammenhang fest, dass damit die vorgelegten Daten nur schwer interpretierbar sind, leitet aber zunächst mindestens eine Nicht-Unterlegenheit daraus ab. Inwiefern hieraus ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, ist aus Sicht von Biogen nicht nachvollziehbar und höchst fraglich.</p> <p>2c) Vorteile der Applikationsform sind patientenindividuell zu betrachten</p> <p>Das IQWiG leitet trotz der vorab festgestellten Nicht-Interpretierbarkeit der vorgelegten Daten und der reinen Beschreibung von möglichen Vorteilen durch die unterschiedliche Applikation der beiden Wirkstoffe einen Zusatznutzen ab. Die beschriebenen Vorteile der unterschiedlichen Applikation (oral versus intrathekal) zeigen sich nicht über patientenrelevante Endpunkte in Lebensqualität und Sicherheit, die für die beiden Wirkstoffe erhoben worden sind. Der Vorteil der oralen Gabe von Risdiplam begründet sich laut IQWiG durch hohe Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe von Nusinersen assoziierten Morbidität [3]. Dies kann jedoch anhand der vorliegenden umfassenden Datenlage zu Nusinersen nicht abgeleitet und nachgewiesen werden.</p>	<p>bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.</p> <p>Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist. Eine intrathekale Injektion ist mit häufigen Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen verbunden, gelegentlich wurden aber auch schwerwiegende Infektionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Des Weiteren ist für eine intrathekale Injektion häufig eine Narkose oder Sedierung der Patientinnen und Patienten erforderlich, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet mit zusätzlichen Risiken verbunden sind.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fraglich ist zudem, ob die orale Gabe bei diesen überwiegend sehr jungen Patienten im Säuglingsalter in jedem Fall einen relevanten Vorteil darstellt. So kann die orale Gabe insbesondere bei Säuglingen oft schwer durchführbar sein. Vielmehr ist hervorzuheben, dass durch die 4-monatige intrathekale Gabe von Nusinersen die Applikation direkt im zentralen Nervensystem erfolgt, also dort wo der Wirkansatz erfolgt. Anwendungsfehler wie vergessene Einnahmen oder Dosierungsfehler, wie sie bei der oralen Gabe möglich sind, können in dieser Form der Applikation nicht erfolgen. Vielmehr kann durch die Applikation von Nusinersen die Therapie-Compliance und die Arzt-Patienten-Beziehung gefördert werden, sodass auch eine kontinuierliche Therapieevaluation möglich ist.</p> <p>Eine Ableitung eines Zusatznutzens über eine veränderte Form der Applikationsmöglichkeit bei gleichzeitig fehlenden Daten zur Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte ist nach Wissen von Biogen zumindest bisher nicht umgesetzt worden. Es wäre grundsätzlich zu begrüßen – und würde gerade bei Umstellungen von intravenösen oder subkutanen Therapien auf orale Anwendungen eine patientenfokussierte Bewertung aus Motiven der ‚Convenience‘ eröffnen. Warum das IQWiG hier abweichend von seinem bisherigen Vorgehen eine „Ableitung“ vornimmt, ist zumindest nicht transparent nachvollziehbar – und Biogen würde</p>	<p>Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine methodische Erläuterung im Hinblick auf zukünftige Verfahren begrüßen.	
S. 71 ff.	<p>3. Langfristiger Anstieg von Typ 1- und Typ 2-Patienten</p> <p>Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und / oder der Inzidenz der SMA über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche 2020 nicht identifiziert werden. Da es sich bei der SMA jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der Inzidenz in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. 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 [4].</p> <p>Spinraza® ist mit Markteinführung in Deutschland im Juli 2017 die erste krankheitsmodifizierende Therapie für SMA. Vor der Markteinführung von Spinraza® verstarben insbesondere Patienten mit infantiler SMA innerhalb der ersten Lebensjahre mit einem medianen Überleben von zwei Jahren. Es ist daher davon auszugehen, dass sich die Prävalenz, insbesondere der infantilen SMA, seit 2017 nicht mehr in einem Steady State befindet, sondern jedes Jahr um diejenigen Patienten steigt, die erfolgreich mit Spinraza® und nun auch den beiden anderen Therapieoptionen</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene geschätzte Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten höher als im vorangegangenen Verfahren. Dies ist in den unterschiedlichen Quellen und Herleitungswegen zur Prävalenz begründet. Während im vorangegangenen Verfahren die Prävalenz für das Jahr 2007 direkt aus einer Quelle entnommen wurde, leitet der pharmazeutische Unternehmer in dem vorliegenden Dossier die Prävalenz über die Inzidenz und die Krankheitsdauer getrennt nach SMA-Typen anhand mehrerer Quellen her. Aufgrund der längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer und einer entsprechend höheren Anzahl prävalenter Fälle ergibt sich insbesondere der verhältnismäßig hohe Anteil für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3).</p> <p>Um den Unsicherheiten der unterschiedlichen Herleitungswegen gerecht zu werden, wird im vorliegenden Beschluss für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und für die Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 bzw.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Onasemnogen-Abepravovec und Risdiplam), die seit 2020/2021 ebenfalls zugelassen und verfügbar sind, behandelt werden. Es kann im Fall von Nusinersen beispielsweise von einer langfristigen Überlebensrate der inzidenten Patienten mit infantiler SMA von 84 % ausgegangen werden, die sich im darauffolgenden Jahr in der prävalenten Population zeigen. Für Patienten mit späterem Krankheitsbeginn ist langfristig ebenfalls mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen, jedoch nicht innerhalb der nächsten 5 Jahre, da die Lebenserwartung dieser Patienten im Median mehr als 25 Jahre beträgt.</p> <p>Dies wird durch den G-BA in den tragenden Gründen (2021) gestützt: <i>„Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer</i></p>	<p>mit 5q-SMA Typ 3 eine breitere Spanne aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren abgebildet. Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.</p> <p>Eine verlässliche Angabe zur Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA ist derzeit nicht möglich. Dies wird nachfolgend begründet: Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen⁶ könnte bezogen auf die Gesamtpopulation an SMA Patienten in Deutschland ein Anhaltspunkt für die Anzahl der präsymptomatischen Patienten abgeleitet werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch mit sehr großen Unsicherheiten behaftet,</p>

⁶ Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Verfahren bezüglich der Untergrenze und Obergrenze im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren geringfügig höher. Die Patientengruppe mit infantiler SMA ist im Vergleich vor allem aufgrund der berücksichtigten inzidenten Patienten aus den Vorjahren, die im aktuellen Betrachtungsjahr noch leben, größer.“</i> [2]</p> <p>Eine aktuelle Publikation von Vill et al. aus 2021 hat im Rahmen eines Neugeborenencreenings von 2018 – 2020 gezeigt, dass die Geburtsprävalenz bei 1:6910 liegt. Insgesamt 39,5 % Patienten hatten 2 SMN2 Kopien, 23 % 3 SMN2 Kopien, 32,5 % 4 Kopien und 4,5 % hatten 5 Kopien. [5] Die Einführung des Neugeborenencreenings auf SMA [4] hat das Ziel, so viele Patienten wie möglich bereits präsymptomatisch und so früh wie möglich zu behandeln.</p> <p>Der G-BA stellt in den tragenden Gründen zum Neugeborenencreening fest: „<i>Der frühestmöglichen Diagnose der SMA - soweit möglich in einer präsymptomatischen Phase - und den sich unmittelbar anschließenden Behandlungsstrategien im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität und Morbidität der SMA im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung entscheidend reduziert wird.“</i> [4]</p>	<p>da davon auszugehen ist, dass bisher nur sehr wenige präsymptomatische Patienten in Deutschland identifiziert wurden. Eine Diagnose vor Symptombeginn wurde wahrscheinlich vorwiegend aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt und hat entsprechend nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation der SMA Patienten in Deutschland erfasst. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patienten, die vor Symptombeginn und nach Symptombeginn diagnostiziert werden, zukünftig ändert, da die SMA in Deutschland im Jahr 2021 in das allgemeine Neugeborenen-Screening eingeführt wurde.</p> <p>Da davon auszugehen ist, dass das Neugeborenencreening auf 5q-assozierte SMA einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der in Deutschland präsymptomatisch diagnostizierten Patienten, im Sinne einer erwarteten Zunahme, hat, wird im vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus ergibt sich, dass sich die Patientenstruktur von Patienten mit 5q-SMA langfristig verändern wird. Die präsymptomatische Diagnose mit hohen Anteilen von Typ 1 und Typ 2 nimmt zu, die Patienten überleben und werden zu prävalenten Patienten. Biogen geht daher davon aus, dass es langfristig zu einem höheren Anteil von Patienten mit Typ 1 und 2 kommen wird.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Risdiplam (spinale Muskelatrophie), IQWiG-Berichte – Nr. 1166.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA).
5. Vill, K., Schwartz, O., Blaschek, A., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., Burggraf, S., Röschinger, W., Becker, M. & Czibere, L. 2021. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet journal of rare diseases*, 16, 1-10.

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.8.2021
Stellungnahme zu	Risdiplam (Evrysdi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Risdiplam (Evrysdi) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Risdiplam ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. Laut G-BA hat der Hersteller zuvor angezeigt, dass eine vollständige Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise zum Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden soll.</p> <p>Als Vergleichstherapie legt der G-BA Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatischen Patienten mit einer SMA Typ I oder Typ II fest. Bei präsymptomatischen Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens sowie bei symptomatischen Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III legt er G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Teilfragestellung der symptomatischen Patienten mit einer SMA Typ I einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der vorgelegte indirekte Vergleich einzelner Studienarme wird vom Institut zwar dargestellt, ein Zusatznutzen aus beobachteten Unterschieden bei der Morbidität und Mortalität jedoch nicht abgeleitet. Laut IQWiG ergibt sich der Zusatznutzen von Risdiplam hier durch die orale Applikationsform bei</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer zugleich hohen Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe von Nusinersen assoziierten Morbidität. Für andere Teilfragestellungen (SMA Typ 2 und 3 sowie präsymptomatische Patienten mit 1 bis 3 Kopien bzw. 4 Kopien des SMN2-Gens) sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Die vorliegende direkt vergleichende Studie für die Patienten mit SMA Typ 3 wird vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Nusinersen bei Patienten mit SMA Typ I und einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA Typ III.</p>	
<p>Matching adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte Matching adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse auf Basis einzelner Arme verschiedener Studien wird vom IQWiG nicht herangezogen. Die vorgelegte MAIC-Analyse ist dabei laut IQWiG grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Angesichts der besonderen Therapiesituation und der beobachteten Therapieeffekte sollte nach Auffassung des vfa die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der „naive“ Vergleich betrachtet.</p>
<p>Änderung der Vergleichstherapie und Eignung der Studie SUNFISH für die Patienten mit SMA Typ 3</p> <p>Die die Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 ist das IQWiG der Auffassung, dass in der Studie SUNFISH die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) nicht umgesetzt</p>	<p>Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde. Die Single-Komparator-Studie SUNFISH bilde dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sicher ab. Insgesamt lägen keine Informationen vor, die eindeutig dafürsprechen, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH Nusinersen nicht als Therapieoption infrage gekommen wäre. Dabei ist festzuhalten, dass dem pU zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 3 noch gar nicht vorlag. Die zVT wurde erst am 27.04.2021 aktualisiert und umfasste damit (statt BSC) nun eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Überprüfung der Eignung der Studie SUNFISH für die Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 vom G-BA zwingend geboten. Eine formale Ablehnung der Studie ist vor dem Hintergrund der erfolgten Änderung der zVT nicht akzeptabel.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.</p> <p>Der zweite Studienteil der Studie SUNFISH ist eine doppelblinde Placebo-kontrollierte RCT, in die nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening, sowie klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 eingeschlossen wurden. Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.</p> <p>Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, abzuleiten.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

keine Stellungnahme

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Risdiplam (D-663)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. September 2021

von 11:01 Uhr bis 11:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Wagle

Frau Sturm

Herr Dr. Flacke

Herr Fecker

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.:**

Frau Prof. Dr. Walter

Herr Prof. Dr. Hagenacker

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Herr Prof. Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Gene Therapies EU Ltd.**

Frau Dr. Hofmaier

Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gehmacher

Frau Gleißner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir beginnen fast pünktlich. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Die zweite Anhörung am heutigen langen Anhörsungstag betrifft Risdiplam, Indikation SMA, angelegentlich der Markteinführung. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juli 2021. Dazu haben Stellung genommen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, Novartis Gene Therapies, Biogen, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Deutsche Gesellschaft für Neuropädiatrie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss – leider – der lästigen Pflicht folgen und die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und das entsprechend dokumentiert werden muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Wagle, Frau Sturm, Herr Dr. Flacke und Herr Fecker, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Frau Professor Dr. Walter und Herr Professor Dr. Hagenacker, für die Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Dr. Kirschner und Herr Professor Dr. Hahn, für Novartis Frau Dr. Hofmaier und Herr Dr. Harms, für Biogen Frau Gehmacher und Frau Gleißner sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Anschließend machen wir unsere Frage- und-Antwort-Runde, die wir alle mittlerweile hinlänglich kennen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Dr. Wagle, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wagle (Roche): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung die aus unserer Sicht zentralen Punkte des Verfahrens benennen zu dürfen. Herr Professor Hecken, wenn Sie gestatten, würde ich kurz meinen Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich vorzustellen. Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Wagle (Roche): Dann gebe ich das Wort an Frau Sturm.

Frau Sturm (Roche): Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Miriam Sturm, ich bin von HTA-Seite aus für das Dossier zu Risdiplam verantwortlich. Ich übergebe an meinen Kollegen Herrn Flacke.

Herr Dr. Flacke (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Jan-Paul Flacke. Ich bin verantwortlich für den medizinischen Inhalt des Nutzendossiers und gebe an meinen Kollegen Julian Fecker weiter.

Herr Fecker (Roche): Guten Morgen! Mein Name ist Julian Fecker. Ich bin Statistiker und für den methodischen Part zuständig.

Frau Dr. Wagle (Roche): Mein Name ist Julia Wagle. Ich verantworte die HTA-Abteilung bei Roche.

Die spinale Muskelatrophie, kurz SMA, ist eine schwerwiegende genetische Erkrankung, die durch den fortschreitenden Untergang von Motoneuronen zu einer progredienten Bewegungsunfähigkeit führt. Das Spektrum dieser seltenen Erkrankung reicht von der schweren Form bis hin zu milden Formen mit geringeren Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten.

Risdiplam zeigte im Gegensatz zu anderen Therapeutika schon zum Zeitpunkt der Zulassung Wirksamkeit quer über das gesamte Spektrum der SMA für alle Patienten, die älter als zwei

Monate sind. Damit handelt es sich um das bislang größte Studienprogramm, das in dieser seltenen Erkrankung aufgesetzt wurde. Aktuell verfügbare Therapien sind aufwendig. Risdiplam ist das erste Medikament, das oral verabreicht wird. Somit reduziert es deutlich die Komplexität der Behandlung für den Patienten, die Familie und den Arzt. Es ist perfekt in den Alltag integrierbar. Im Gegensatz zur intrathekalen Gabe bedarf es keiner Sedierung oder Strahlenbelastung. Es ist auch für Patienten mit ausgeprägter Wirbelsäulenverkrümmung geeignet, und die tritt im Laufe der Erkrankung häufig auf. Mit Risdiplam kann durch die orale Gabe die Dauer einer stationären Therapie reduziert werden.

Zunächst gehe ich näher auf SMA Typ 1 ein. Dies ist die schwerwiegendste Form der SMA. Sie stellt die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern dar. Ein Kind mit SMA Typ 1 kann unbehandelt niemals auch nur den Kopf heben, geschweige denn andere normale körperliche Entwicklungsstufen der frühen Kindheit erreichen. Auch der Atemmuskel ist eingeschränkt, sodass eine Beatmung notwendig wird. Unbehandelt sterben die Kinder meist nach 18 Monaten. Risdiplam ermöglicht den Kindern ein längeres Überleben ohne Beatmung. Für diese Kinder wird eine motorische Entwicklung überhaupt erst möglich. In dem vorgelegten Vergleich zeigt Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen einen erheblichen Zusatznutzen zum Teil mit Effekten in einer Größenordnung, die eine systematische Verzerrung ausschließt, und zwar für die Zeit bis zum Tod, für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung und den aus diesen beiden Endpunkten kombinierten Endpunkt.

Außerdem zeigt sich für die motorische Entwicklung ein klarer Nutzen. Nach nur neun Monaten erlernen unter Risdiplam 25 Prozent der Kinder das freie Sitzen. Unter Nusinersen waren es nur 8 Prozent. Ohne Behandlung können solche Kinder nie frei sitzen.

Die von uns angewandte Methode macht die Populationen der beiden Studien nahezu identisch und schafft damit beste Voraussetzungen für einen Vergleich. Die Ergebnisse wurden durch einen weiteren Datenschnitt mit längerer Beobachtungszeit bestätigt, der nun aktuell in unserer Stellungnahme eingereicht wurde.

Der Wirksamkeit stehen keinerlei Nachteile der Verträglichkeit gegenüber. Insgesamt leitet sich somit bei der SMA Typ 1 ein erheblicher Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen ab.

Als Zweites gehe ich kurz auf SMA Typ 3 ein. Beim SMA Typ 3 werden aufgrund einer im späteren Verlauf ausbrechenden Neurodegeneration bereits erlernte Fähigkeiten verlernt. Die Symptome treten erst in der späteren Kindheit auf. Anfangs sind Muskelschmerzen und Gelenküberlastungen häufig, aber bei fortschreitender Erkrankung kommt es zum Verlust der Gehfähigkeit. Risdiplam zeigt hier eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Armfunktion. Die Armfunktion ist für die rollstuhlpflichtigen Patienten essenziell zum Erhalt der Selbstständigkeit und zur Bewältigung des Alltags.

Nach finaler Einreichung des Dossiers erfolgte die Entscheidung des G-BA, neben Best Supportive Care auch Nusinersen als Therapieoption in die zVT bei SMA Typ 3 aufzunehmen. Das begrüßen wir, da ein Großteil der Patienten mit SMA Typ 3 aktuell mit Nusinersen behandelt wird. Wir können hier jedoch leider keine vergleichenden Daten vorlegen, weil für Nusinersen bei SMA Typ 3 keine pivotale Evidenz vorliegt. Es gibt aber Patienten, die aus medizinischen Gründen gemäß ärztlicher Maßgabe oder aus persönlichen Gründen nicht mit Nusinersen behandelt werden. Für diese Population ist die von uns vorgelegte randomisierte kontrollierte Studie repräsentativ und sollte für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Teilpopulation herangezogen werden. Risdiplam zeigt hier eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der alltagsrelevanten Armfunktionen. Das entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Ich fasse zusammen. Risdiplam ist das erste Medikament zur Behandlung der SMA, das zum Zeitpunkt der Zulassung Wirksamkeit für alle Formen der SMA nachweisen kann. Durch die

orale Gabe reduziert es deutlich die Komplexität der Behandlung. Aufgrund des vorliegenden Vergleichs sehen wir bei SMA Typ 1 einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Nusinersen. Bei SMA Typ 3 sehen wir für Patienten, die nicht mit Nusinersen behandelt werden, das Vorliegen eines beträchtlichen Zusatznutzens. Wir freuen uns, diese und weitere Aspekte jetzt mit Ihnen diskutieren zu dürfen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Wagle. – Meine erste Frage knüpft genau da an, wo Sie aufgehört haben, und geht an die Kliniker. Bei welchen Patienten mit SMA Typ 3 kann Nusinersen im klinischen Alltag nicht angewendet werden – das ist das, was Frau Wagle angesprochen hat –, und wie hoch schätzen Sie den Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation? Bei welchen SMA-Patienten, bezogen auf alle Typen, wird Risdiplam derzeit im klinischen Alltag eingesetzt? Die orale Gabe wurde als besonderes Prä angeführt. Gibt es da Differenzierungen? Kann man das quantifizieren? Diese Frage geht an alle Kliniker. – Frau Walter, Sie fangen an.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Es gibt Schätzungen von SMA Europe, dass es etwa 20 Prozent der SMA-Patienten sind. Das halten wir für ein bisschen zu hoch gegriffen. Ich würde sagen, es sind etwa 15 Prozent der SMA-Patienten, bei denen eine Gabe von Nusinersen nicht oder nur unter ganz hohen Schwierigkeiten erfolgen kann. Das sind Patienten mit ausgeprägter Skoliose, die jedes Mal eine Bildgebung mit CT für die Applikation brauchen – da hat man nach einer Weile eine Strahlentherapie mit am Start –, und Patienten, die eine Sedierung benötigen, die nicht gut liegen können. Für Patienten, die sehr weit fortgeschritten sind, ist es auch eine sehr gute Option, weil da die Relation von Burden of Application vs. Wirksamkeit nicht mehr stimmig ist. Es ist ein ganz gehöriger Prozentsatz an Patienten, für die Risdiplam eher infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walter. – Herr Hagenacker, bitte.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Was für das Verständnis ganz wichtig ist, ist, dass es sich bei den Patienten Typ 2 und 3 um eine mehr oder minder willkürliche Einteilung von klinischer Seite handelt und es nicht eine fundamental andere Erkrankung ist. Es gibt Typ-2-Patienten, die klinisch sehr nahe an einem schwer betroffenen Typ-3-Patienten sind, ohne dass sie biologisch eindeutig unterschiedlich sein müssen. Für die Einschätzung, wie der Burden of Treatment und die Efficacy ist, muss man sich eigentlich mehr und zunehmend am aktuellen Stand vor Beginn einer Therapie orientieren, und das weitaus mehr als am reinen SMA-Typ. Hinter einer SMA Typ 3 kann sich ein Patient verbergen, der gehfähig und wenig eingeschränkt ist, oder einer, der durch die Skoliose seit dem sechsten Lebensjahr erheblich motorisch beeinträchtigt und damit viel mehr, als wir unter einer SMA Typ 2 verstehen. Das ist gar nicht so sehr determiniert durch das, was wir Typ 1, 2 oder 3 nennen oder, wenn wir den Typ 1 ausklammern, mehr am aktuellen Funktionszustand des Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hagenacker. – Gibt es Ergänzungen durch die beiden anderen Kliniker? – Herr Kirschner schüttelt den Kopf.

Herr Prof. Dr. Hahn (GNP): Vielleicht noch eine Ergänzung. Wir sehen auch im klinischen Alltag, dass es eine nicht unerhebliche Gruppe von Patienten gibt, die sich bisher gegen eine medikamentöse Therapie entschieden haben und die jetzt, wo die orale Möglichkeit da ist, sich in den Kliniken melden und behandelt werden möchten. – Das ist das eine.

Das Zweite, was wir zumindest bei uns in der Klinik sehen, ist, dass wir eine Reihe von Eltern oder Patienten haben, auch wenn wir ihnen nach den aktuellen Daten nicht sagen können, ob es einen Zusatznutzen gibt oder die Wirksamkeit gleich oder wie auch immer ist, die sagen: Wir möchten lieber auf das orale Präparat wechseln, weil das mit der Lumbalpunktion oder der Strahlenbelastung zu beschwerlich ist. – Das als Ergänzung von klinischer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hahn. – Nun hat sich Herr Eyding gemeldet. Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine Frage in erster Linie an den pU, aber auch an die klinischen Experten. Wir haben zu Nusinersen gerade bei den schwer betroffenen Typen 1 und 2 randomisierte Studien gegen Placebo bzw. Best Supportive Care gesehen. Ich habe mich ein bisschen gewundert, dass in dieser Indikation, wo es eine aktive Vergleichstherapie gibt, die sehr wirksam ist, die sich in diesen Studien als sehr wirksam erwiesen hat, nicht auch eine randomisierte Studie gegen diese aktive Vergleichstherapie durchgeführt worden ist, sondern einarmige Studien. Gibt es aus Ihrer Sicht gute Gründe, weswegen das nicht gemacht worden ist? Ich finde die These, dass ein Riesenzusatznutzen bestehen soll, für sehr steil und kann es gar nicht richtig nachvollziehen. Denn aus ethischen Gründen gibt es keine Einschränkung, eine randomisierte kontrollierte Studie gerade für die diffizile Frage des Zusatznutzens gegenüber einer sehr wirksamen aktiven Therapie zu stellen. Es wäre vorteilhaft gewesen, wenn man hier einen sauberen Vergleich hätte anstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fecker, bitte.

Herr Fecker (Roche): Ich möchte mich kurz zu den beiden Studien äußern. Zum Zeitpunkt des Starts der FIREFISH-Studie zum Typ 1 und der SUNFISH-Studie war Nusinersen noch nicht zugelassen. Entsprechend hat man bei Typ 1 eine einarmige Studie gemacht. Hier war der primäre Endpunkt das Sitzen. Patienten unter Best Supportive Care im natürlichen Verlauf erreichen den Meilenstein Sitzen nicht. Entsprechend hat man sich für eine einarmige Studie entschieden. Bei Typ 2 und Typ 3, bei der SUNFISH-Studie, hat man sich gegenüber Best Supportive Care in einer randomisierten kontrollierten Studie verglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Damals war die SUNFISH-Studie vom BfArM diskutiert worden. Das war ein Vergleich gegenüber Placebo. Die Studie wurde in Deutschland nicht zugelassen, weil man damals den Vergleich gegenüber Placebo als ethisch nicht vertretbar zumindest bei Kindern angesehen hat. Bei Planung der Studie war Nusinersen noch nicht zugelassen, aber bei der Durchführung war Nusinersen zugelassen. Wir hatten damals eine Diskussion mit dem BfArM. Deswegen wurde die SUNFISH-Studie in Deutschland nicht durchgeführt. – Das als Ergänzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirschner. – Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich wollte ergänzend sagen, dass eine Studie zum direkten Vergleich nicht unbedingt stimmig ist, weil es nicht unbedingt dieselben Patienten sind, die für die Therapie geeignet sind. Die Patienten, für die Nusinersen infrage kommt, sind die, die von der motorischen Funktion her besser sind und die keine Skoliose haben. Insofern wäre eine Studie zum direkten Vergleich nicht unbedingt das, was im Real Life sinnvoll ist und abgebildet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Walter. – Herr Eyding, okay? – Frau Göppel, GKV-SV.

Frau Dr. Göppel: Ich hätte eine Frage zu der Therapieentscheidung bei den Typ-2-Patienten. Welche Rolle spielt da Nusinersen, und welche Rolle hat die BSC-Behandlung bei den Typ-3-Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte das machen? – Herr Hagenacker.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Aus klinischer Sicht ist es so, dass wir die größte Effektivität bei den Patienten sehen, die zu Beginn der Therapie am wenigsten schwer betroffen sind. Bei einem Patienten mit SMA Typ 3 ist es im Vergleich zu Typ 1 oder Typ 2 im natürlichen Krankheitsverlauf viel weniger. Da ist die Erfahrung vornehmlich bei Nusinersen, inzwischen auch bei Risdiplam, dass das die Patienten sind, die die größte Chance auf eine motorische und nachhaltige Verbesserung haben, sodass wir gerade bei diesen Patienten die Best Supportive Care – mit anderen Worten: den natürlichen Erkrankungsverlauf – als

großes Problem ansehen. Denn die beste Chance haben die am wenigsten Betroffenen. Das hat auch mit der Krankheitsdauer und dem möglichst frühen Therapiebeginn zu tun, nicht bezogen auf das Lebensalter, sondern bezogen auf den aktuellen Funktionszustand bei Therapieeinleitung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Alle haben genickt. Frau Göppel, zufrieden?

(Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Können Sie die Zahl der Patienten mit Typ 3 ungefähr nennen, die aktuell mit Nusinersen bzw. Risdiplam behandelt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hagenacker.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich kann aus unserer eigenen Praxis berichten. Da ist der größte Teil der Patienten inzwischen auf einer Therapie. Es ist wirklich nur ein verschwindend geringer Teil an Patienten, die unbehandelt sind. Denn im Gegensatz zu dem, was die Literatur oder auch das Expertenwissen lange vertreten hat, ist die Erkrankung auch im Erwachsenenalter chronisch progredient. Wenn Sie nach zwei, drei Jahren rückfragen, ob sich bei den Patienten etwas verändert hat, berichten die meisten Patienten unabhängig vom Schweregrad von einem eindeutigen Progress auf die eine oder andere motorische Funktion, wobei der Verlust dieser Funktion für die Lebensqualität im Alltag eine erhebliche Einschränkung bedeuten könnte. Somit ist der größte Teil unserer Patienten auf Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Kirschner, zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich möchte eine Lanze für den evidenzbasierten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen brechen. Es stimmt, was Frau Walter gesagt hat, dass es Patienten gibt, zum Beispiel im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit schwerer Skoliose, wo wir uns aufgrund der schweren Applikationen primär für Risdiplam entscheiden. Aber es gibt auch die große Gruppe von Patienten im Frühstadium der Erkrankung, wo grundsätzlich zwei oder sogar drei Therapien infrage kommen. Es ist schon ein großes Anliegen zumindest der Fachgesellschaft der Neuropädiatrie, dass wir möglichst mehr Evidenz haben. Eine randomisierte Studie wird es wahrscheinlich nicht mehr geben. Aber wir haben schon das Bedürfnis, evidenzbasiert beraten zu können, welches Präparat für den individuellen Patienten das richtige ist, wenn grundsätzlich zum Beispiel alle drei Therapien infrage kommen, und das nicht nur individuell entscheiden nach dem Motto: Jeder Patient ist anders, man entscheidet individuell, welche Therapie man wem anbietet. Ich denke, es gibt ein großes Kollektiv an Patienten, wo weitere Evidenz zu den verschiedenen Therapien sinnvoll wäre, um evidenzbasiert Empfehlungen abgeben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen wichtigen Hinweis, Herr Professor Kirschner. Sonst müsste man sich die Frage stellen: Was bringt eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, gerade wenn es darum geht, alle drei Wirkstoffe – wir sprechen im Augenblick nur über Nusinersen, aber wir haben noch einen dritten – in einem Register nebeneinander laufen zu haben? – Herr Hahn, Sie hatten dazu den Kopf geschüttelt oder genickt. Ich konnte das nicht deuten, aber ich habe es als Unterstützung dessen, was Herr Kirschner gesagt hat, gewertet.

Herr Prof. Dr. Hahn (GNP): Das war von meiner Seite ein Kopfnicken. Dass wir im Moment keine vergleichenden Studien haben, ist bedauerlich, aber das sollte uns Ansporn für die Zukunft sein, in irgendeiner Form solche Daten zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht eine etwas hypothetische Frage, denn wir sind quasi vor dem Neugeborenencreening. Wie schätzen Sie es ein, wenn der Start kommt und wir

die Kinder früh identifizieren, welcher Typ auch immer, wie wird die Behandlung laufen? Denn Risdiplam ist erst ab zwei Monaten zugelassen. Expecten Sie viele Therapiewechsler? Vielleicht nur als Stimmungsbild aus Ihrer Perspektive; denn es ist zu früh, das zu entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir können die Frage zulassen, Frau Teupen, aber wir übertragen sie nicht in den Unterausschuss Methodenbewertung, wo über das Screening gesprochen wird, auf das wir uns alle freuen. – Möchte jemand etwas dazu sagen? – Im Prinzip spekulativ. – Frau Professor Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Bei uns in Bayern und in Nordrhein-Westfalen ist schon seit zwei Jahren das Neugeborenencreening aktiv, weil da das Pilotprojekt gelaufen ist. Die Patienten bis zu drei Kopien, die im Neugeborenencreening identifiziert werden, werden überwiegend die Gentherapie erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Flacke hat sich gemeldet.

Herr Dr. Flacke (Roche): Vielleicht noch ergänzend zu der Situation der präsymptomatischen Patienten. Die sind aktuell im Zulassungstext von Risdiplam nicht abgebildet. Risdiplam ist zugelassen für Patienten ab zwei Monaten. Für die Situation präsymptomatischer Patienten läuft gerade eine eigenständige Studie, die RAINBOWFISH-Studie, die aktuell noch rekrutiert und bald zulassungsrelevante Daten zur Verfügung stellen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Was bedeutet „bald“? Denn diese Frage hatte ich mir auch notiert: Wann ist mit den Ergebnissen der Studie RAINBOWFISH zu rechnen, in der eine Behandlung mit Risdiplam bei präsymptomatischen SMA-Patienten untersucht wird? Ist das ein Jahr, sind das zwei Jahre? Sind das drei Jahre? Oder ist das ein halbes Jahr? – Frau Sturm.

Frau Sturm (Roche): Die RAINBOWFISH-Studie rekrutiert aktuell noch. Wir streben an, möglichst zeitnah auch für die Patienten unter zwei Monaten eine Zulassung zu erhalten. Genau kann man das nie sagen. Aber ungefähr in einem Jahr könnte man auf jeden Fall damit rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jedenfalls keine drei Jahre.

Frau Sturm (Roche): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten es vorhin im Eingangsstatement noch einmal gesagt. Im Rahmen des indirekten Vergleiches, den Sie vorgelegt haben, hatten Sie gesagt, dass 25 Prozent unter Risdiplam frei sitzen können und 8 Prozent unter Nusinersen. Das ist richtig? – Es geht um frei sitzen. Und das bleibt auch erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sturm, bitte.

Frau Sturm (Roche): Das freie Sitzen bleibt erhalten. Man sieht nach zwei Jahren, dass mehr Kinder das Sitzen erlernen. Unter Risdiplam sind das circa 60 Prozent der Kinder, unter Nusinersen sind das nach den letzten Daten, die uns vorliegen, nach zwei Jahren ungefähr 23 Prozent der Kinder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, okay?

(Frau Bickel: Danke!)

Weitere Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht in diesem Zusammenhang ein Kommentar zu Ihrer Anmerkung, dass die Methodik, die Sie verwendet haben, die Populationen identisch gemacht hätte.

Dem würden wir widersprechen. Der indirekte Vergleich, den Sie vorlegen, verwendet keine Methodik, die erlauben würde, eine Adjustierung vorzunehmen, die methodisch adäquat ist. Das liegt unter anderem daran, dass Ihnen für die Nusinersen-Studie ENDEAR keine individuellen Patientendaten zur Verfügung stehen. Der ENDEAR-Sponsor ist anwesend. Meine Frage insgesamt in die Gruppe: Besteht die Möglichkeit, diese Daten verfügbar zu machen und dann einen methodisch hochwertigen Vergleich mit Adjustierung zu versuchen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Möchte sich der Sponsor oder sonst jemand dazu äußern? Ich kann ja niemanden zwingen. – Herr Fecker von Roche.

Herr Fecker (Roche): Ich möchte mich zu dem Kommentar von Frau Wieseler äußern. Uns lagen, wie Sie gesagt haben, lediglich die aggregierten Daten aus der ENDEAR-Studie vor. Entsprechend konnten wir hier keinen Vergleich auf patientenindividueller Ebene machen. Wir haben uns daher für einen Vergleich mittels der Matching-adjusted-indirect-comparison-Methode entschieden. Dadurch, dass die Populationen beider Studien sehr ähnlich sind, bietet das ideale Voraussetzungen für einen Vergleich. Durch die Adjustierung können wir sie noch ähnlicher machen, indem wir für die relevanten Faktoren Alter, Krankheitsdauer oder Motorik, abgebildet durch den CHOP-INTEND, gewichten. Am Ende erreichen wir dramatische Effekte, die so groß sind, dass wir davon ausgehen können, dass diese nicht durch Störgrößen erklärt werden können. Entsprechend sehen wir ganz klar den Vorteil von Risdiplam gegenüber Nusinersen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – In unserem Bericht haben wir ausgeführt, warum wir dem so nicht folgen, warum für uns unklar ist, ob diese Populationen vergleichbar sind. Eine ganze Reihe von Informationen fehlt. Wir haben unterschiedliche Kriterien zum Einschluss in die Studie. Wir haben grundsätzliche methodische Bedenken, was die von Ihnen vorgelegte MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator angeht. Unabhängig von diesen grundsätzlichen Überlegungen ist Ihre Analyse an sich nicht nachvollziehbar. Die Variablenselektion ist unklar. Die potenziellen alternativen Modelle, die Sie hätten rechnen können, liegen nicht vor. Deshalb können wir aus unserer Sicht aus dieser Analyse keine Rückschlüsse ziehen. Daher meine Frage, ob wir etwas methodisch Hochwertigeres auf Basis der individuellen Patientendaten beider Studien machen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Flacke zur Erwidern. Wir können es auch 24-mal probieren. Wenn sich der Sponsor dazu nicht äußert, Frau Wieseler, ist es eben so. Ich könnte mir vorstellen, dass die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, das der Sponsor war, entweder keine Kenntnis von Überlegungen haben, inwieweit Daten anderen zur Verfügung gestellt werden können, oder das hier ganz bewusst nicht zum Ausdruck bringen. Was wir uns wünschen, ist manchmal leider nicht deckungsgleich mit dem, was wir in der Realität erleben. Insbesondere montags kommt das häufiger vor. Der Versuch war jetzt zweimal da. – Herr Flacke.

Herr Flacke (Roche): Ich möchte zwei Aspekte zur Vergleichbarkeit der beiden untersuchten Populationen ergänzen. Das Matching und das Vergleichbarmachen der Populationen beruhte auf drei Faktoren, nämlich dem Erkrankungsalter, dem Alter der Patienten und dem Status der motorischen Funktionen, die auf Basis einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Zudem möchte ich gerne anfügen, dass unabhängig von den Ein- und Ausschlusskriterien die Patientencharakteristika zur Baseline bereits vor Adjustierung zwischen beiden Populationen sehr ähnlich waren und nach Adjustierung nahezu identisch. Somit sind wir aus Sicht von Roche der Auffassung, zwei sehr ähnliche Populationen verglichen zu haben, was den deutlichen Vorteil von Risdiplam für die Reduktion des Risikos für Tod oder permanente Beatmung um 80 Prozent gegenüber Nusinersen darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Gleißner von Biogen. Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (Biogen): Ich möchte ganz kurz erwähnen, dass wir bezüglich der Daten, die zweimal angefragt wurden, in intensivem Kontakt mit dem IQWiG zum Thema Neugeborenenenscreening standen und dass wir sehr umfangreiche Daten beim AMNOG-Dossier bei unserem eigenen Verfahren eingereicht haben. Wir sind durchaus diskussionsbereit und können gerne in weitere Gespräche gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis, Frau Gleißner, der ein Stück weit Antwort gibt auf das, was Frau Wieseler adressiert hatte. – Weitere Fragen? – Anmerkungen? – Keine. Da sieht man, wie selbstverständlich bestimmte Therapiegebiete werden. Ich erinnere mich noch an die erste Anhörung zu Nusinersen. Dann haben wir einen zweiten Wirkstoff gehabt, jetzt haben wir den dritten, der schon oral appliziert wird. Da sind wir schon bei der Tagesroutine. Hoffen wir, dass wir am Ende des Tages in den anwendungsbegleitenden Datenerhebungen messbarere und deutlichere Daten sehen, dass wir etwas zum Segen der kindlichen Patientinnen und Patienten insbesondere vom Typ 1 bewirken können.

Wenn es keine Wortmeldungen mehr gibt, dann würde ich Frau Wagle – ich vermute, Sie machen das – Gelegenheit für ein kurzes Schlusswort geben.

Frau Dr. Wagle (Roche): Danke für die Diskussion. Ich fasse kurz zusammen. Risdiplam zeigte im Gegensatz zu den anderen Therapeutika schon zum Zeitpunkt der Zulassung bei allen Formen der SMA Wirksamkeit. Wir werden wie angesprochen weitere Daten bezüglich der Effektivität und Sicherheit sammeln und sind bereits in Verhandlungen mit Registern aus dem deutschen Behandlungsalltag wie von Herrn Kirschner und dem SMARtCare-Register.

Es ist das erste Medikament, das oral verabreicht wird. Somit reduziert es deutlich die Komplexität der Behandlung für den Patienten, die Familie und den Arzt und ist perfekt in den Alltag integrierbar.

Bei der SMA Typ 1 ermöglicht Risdiplam den Kleinkindern ein längeres Überleben ohne Beatmung. Für diese Kinder wird eine motorische Entwicklung überhaupt erst möglich. Alle vorliegende vergleichende Evidenz bestätigt konsistent diese Vorteile von Risdiplam gegenüber Nusinersen. Das zeigen der naive Vergleich, der adjustierte Vergleich zu zwei Zeitpunkten wie auch der ATC. In dem adjustierten Vergleich, den wir besprochen haben, zeigt Risdiplam einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen mit zum Teil dramatischen Effekten für die Zeit bis zum Tod und für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung. Außerdem zeigt sich für die motorische Entwicklung ein Vorteil gegenüber Nusinersen.

Bei SMA Typ 3 sehen wir die von uns vorgelegte randomisierte kontrollierte Studie als repräsentativ für die Population, die aktuell Best Supportive Care erhält, und sollte für die Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Teilpopulation herangezogen werden. Hier zeigt Risdiplam eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der alltagsrelevanten Armfunktion. Dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für dieses Schlusswort, ganz herzlichen Dank an alle, die die Fragen beantwortet haben oder Fragen gestellt haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung einbeziehen, was hier heute vorgetragen worden ist, auch was an schriftlichen Stellungnahmen eingegangen ist. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 11:39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-061-z Risdipnam

Stand: April 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Risdiplam [spinale Muskelatrophie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Nusinersen: Beschluss vom 21. Dezember 2017
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risdiplam Xxx Evrysdi	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Evrysdi is indicated for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older, with a clinical diagnosis of SMA Type 1, Type 2 or Type 3 or with one to four SMN2 copies.
Nusinersen M09AX07 Spinraza	Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie
Onasemnogen- Abeparvovec M09AX Zolgensma	Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOPINTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCGRs	magnetically controlled growing rods surgery
MM	motor milestones
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	survival of motor neuron
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *spinale Muskelatrophie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 175 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017/16. Mai 2019 - Nusinersen.

Anwendungsgebiet

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nusinersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich
- b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2: Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich
- c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Wadman RI et al., 2020 [6].

Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.

Fragestellung

To evaluate if drug treatment is able to slow or arrest the disease progression of SMA types II and III, and to assess if such therapy can be given safely.

Methodik

Population:

- Children or adults with SMA types II and III

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo (or sham) treatment, with no restrictions on the route of administration

Endpunkte:

- change in disability score within one year after the onset of treatment, change in muscle strength, ability to stand or walk, change in quality of life, time from the start of treatment until death or full-time ventilation and adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018. In October 2018, we also searched two trials registries to identify unpublished trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 randomised, placebo-controlled trials with 717 participants. We added four of the trials at this update
- The trials investigated creatine (Wong 2007, 55 participants), gabapentin (Miller 2001, 84 participants), hydroxyurea (Chen 2010, 57 participants), nusinersen (Mercuri 2019 [CHERISH], 126 participants), olesoxime (Bertini 2017, 165 participants), phenylbutyrate (Mercuri 2017, 107 participants), somatotropin (Kirschner 2014, 20 participants), thyrotropin-releasing hormone (TRH) (Tzeng 2000, nine participants), valproic acid (Swoboda 2010, 33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (Kissel 2014, 61 participants). Treatment duration was from three to 24 months

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bertini 2017	+	+	+	+	?	-	-
Chen 2010	?	?	+	+	+	-	+
Kirschner 2014	+	+	+	+	-	-	?
Kissel 2014	?	?	?	?	?	+	-
Mercuri 2007	+	+	+	+	-	+	+
Mercuri 2018 (CHERISH)	+	+	+	+	+	+	?
Miller 2001	+	?	+	+	-	?	+
Swoboda 2010	+	+	+	+	-	+	?
Tzeng 2000	?	-	+	+	+	-	+
Wong 2007	?	?	+	+	?	+	?

Ergebnisse:

Summary of findings 4. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II						
Patient or population: children with SMA type II						
Setting: hospital visits (24 hours' observation at trial site after first procedure, 6 hours' observation after subsequent injections)						
Intervention: intrathecal injected nusinersen						
Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Change in disability score assessed with: HFMSE Score: 0-66 Follow-up: mean 15 months	The mean change in HFMSE in the control group was -1.9 points	The mean change in HFMSE in the nusinersen-treated group was 5.9 points higher than in the sham procedure group (3.7 higher to 8.1 higher)	MD 5.9 (3.7 to 8.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	
Change in disability score (3 point-change) assessed with: HFMSE Follow-up: mean 15 months	262 per 1000	471 per 1000 (259 to 812)	RR 1.8 (0.99 to 3.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	11/42 participants in the sham-controlled group showed a 3-point change on the HFMSE. 48/84 participants in the nusinersen group showed a 3-point change on the HFMSE.
Change in muscle strength	Not measured					
Acquiring the ability to stand or walk assessed with: WHO Motor Milestone criteria Follow-up: 15 months	Acquiring the ability to stand	1/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to stand alone.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to stand alone.	RR 0.5 (0.03 to 7.80)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
	Acquiring the ability to walk	0/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to walk with assistance.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to walk with assistance.	RR 1.5 (0.06 to 36.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
Change in quality of life	Not measured					
Change in pulmonary function	Not measured					
Time from beginning of treatment until death or full-time ventilation	Not measured					
Adverse events related to treatment Follow-up: mean 15 months	1000 per 1000	900 per 1000	RR 0.9 (0.9 to 1.0)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	78/84 (93%) participants treated with nusinersen experienced an adverse event, while 42/42 (100%) participants treated in the sham-controlled group had any adverse event. Adverse events were systematically, prospectively collected at every study visit. Adverse events included proteinuria, hyponatraemia, transient low platelet counts, vasculitis, pyrexia, headache, vomiting, back pain and epistaxis.

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Measure Expanded; MD: mean difference; MHFMS: Modified Hammersmith Functional Motor Scale; MMT: manual muscle testing; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy; WHO: World Health Organization.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level for imprecision because of the small sample size.

^b Downgraded two levels for imprecision because of small sample size, low event rate and wide CI.

^c Downgraded one level for imprecision because the small sample size is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- Based on moderate-certainty evidence from two studies the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - creatine (median change 1 higher, 95% confidence interval (CI) -1 to 2; on the Gross Motor Function Measure (GMFM), scale 0 to 264; n = 40); and combination therapy with

valproic acid and carnitine (mean difference (MD) 0.64, 95% CI –1.1 to 2.38; on the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), scale 0 to 40; n = 61).

- Based on low-certainty evidence from other single studies, the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - gabapentin (median change 0 in the gabapentin group and –2 in the placebo group on the SMA Functional Rating Scale (SMAFRS), scale 0 to 50; n = 66); hydroxyurea (MD –1.88, 95% CI –3.89 to 0.13 on the GMFM, scale 0 to 264; n = 57), phenylbutyrate (MD –0.13, 95% CI –0.84 to 0.58 on the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) scale 0 to 40; n = 90) and monotherapy of valproic acid (MD 0.06, 95% CI –1.32 to 1.44 on SMAFRS, scale 0 to 50; n = 31).
- Very low-certainty evidence suggested that the following interventions had little or no effect on motor function:
 - olesoxime (MD 2, 95% –0.25 to 4.25 on the Motor Function Measure (MFM) D1 + D2, scale 0 to 75; n = 160) and somatotropin (median change at 3 months 0.25 higher, 95% CI –1 to 2.5 on the HFMSE, scale 0 to 66; n = 19). One small TRH trial did not report effects on motor function and the certainty of evidence for other outcomes from this trial were low or very low.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Nusinersen improves motor function in SMA type II, based on moderate-certainty evidence.

Creatine, gabapentin, hydroxyurea, phenylbutyrate, valproic acid and the combination of valproic acid and ALC probably have no clinically important effect on motor function in SMA types II or III (or both) based on low-certainty evidence, and olesoxime and somatotropin may also have little to no clinically important effect but evidence was of very low-certainty. One trial of TRH did not measure motor function.

Wadman RI et al., 2019 [5].

Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of any drug therapy designed to slow or arrest progression of spinal muscular atrophy (SMA) type I.

Methodik

Population:

- Children with SMA type I

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo, with no restrictions on the route of administration.

Endpunkte:

- age at death or full-time ventilation, acquisition of motor milestones, i.e. head control, rolling, sitting or standing, motor milestone response on disability scores within one year

after the onset of treatment, and adverse events and serious adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs: one trial of intrathecal nusinersen in comparison to a sham (control) procedure in 121 randomised infants with SMA type I (Finkel 2017 [ENDEAR]), which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I (Russman 2003).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Finkel 2017 (ENDEAR)	+	+	+	+	+	+	?
Russman 2003	●	?	?	?	+	+	+

Ergebnisse:

Summary of findings for the main comparison. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies						
Patient or population: infants with SMA and 2 SMN2 copies Setting: in-hospital treatment for outpatient clinic Intervention: intrathecal injected nusinersen Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Time from birth until death or full-time ventilation^a Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	Study population 68 per 100		HR 0.53 (0.32 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b	This represents a 47% lower risk of death or full-time ventilation with nusinersen than with the sham procedure
Acquisition of head control within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	16 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved head control	RR 16.95 (1.04 to 274.84)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Acquisition of the ability to sit within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	6 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to sit independently	RR 6.68 (0.39 to 115.38)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Acquisition of the ability to stand within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants in the sham procedure group	1 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to stand	RR 1.54 (0.06 to 36.92)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Change in motor disability score - response on HINE-2 within one year after the onset of treatment ^e Follow-up: range 6 months to 13 months	0 of 37 participants in the sham procedure group	37 of 73 participants in the nusinersen-treated group showed a motor milestone response on the HINE-2	RR 38.51 (2.43 to 610.14)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
Adverse events attributable to treatment Measured as adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population 976 per 1000		RR 0.99 (0.92 to 1.05)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including bleeding risk from thrombocytopenia, renal toxicity, hyponatraemia, reduced growth, rash and possible (cerebral) vasculitis, hepatotoxicity, QTc interval prolongation on electrocardiogram, aspiration, infections, gastrointestinal problems
Severe adverse events attributable to treatment Measured as severe adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population 805 per 1000		RR 0.70 (0.55 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including respiratory problems, cardiorespiratory arrest, death, brain injury, hypoxic ischaemic encephalopathy

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDefined as a requirement for 16 hours of ventilation per day regardless of whether via tracheostomy, tube or mask.

^bWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). A slight baseline imbalance meant that children in the nusinersen-treated group had an earlier onset and were more severely affected by respiratory and bulbar problems. This baseline imbalance in factors related to respiratory decline would tend to favour the control intervention for this outcome. Although the effect of nusinersen is large, there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size.

^cBased on the final analysis. An interim analysis of motor milestones (HINE-2) was performed on all participants who had a day 183 visit. The study was then stopped for significant benefit from nusinersen. Final analysis was performed on data including participants fulfilling at least six months of trial enrolment.

^dWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). There was slight baseline imbalance and there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size. We did not downgrade the motor milestone outcome results further for imprecision, in spite of wide CI. The absence of events in the control group is consistent with the natural history of SMA type 1 and a response represents a large treatment effect.

^eResponse was defined according to scores on the HINE-2, which assesses the development of motor function through the achievement of motor milestones; in this trial, the scores accounted for 7 of the 8 motor milestone categories, excluding voluntary grasp. Infants were considered to have a motor milestone response if they met the following two criteria: improvement in at least one category (i.e. an increase in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking of ≥ 1 point, an increase in the score for kicking of ≥ 2 points, or achievement of the maximal score for kicking) and more categories with improvement than categories with worsening (i.e. a decrease was defined as ≥ 1 point decrease in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking and a decrease in the score for kicking was defined as a decrease of ≥ 2 points).

^fWe downgraded one level for imprecision because the small sample size and shortened study duration mean that the study is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- The RCT of intrathecally-injected nusinersen was stopped early for efficacy (based on a predefined Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) response). At the interim analyses after 183 days of treatment, 41% (21/51) of nusinersen-treated

infants showed a predefined improvement on HINE-2, compared to 0% (0/27) of participants in the control group. This trial was largely at low risk of bias.

- Final analyses (ranging from 6 months to 13 months of treatment), showed that fewer participants died or required full-time ventilation (defined as more than 16 hours daily for 21 days or more) in the nusinersen-treated group than the control group (hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.89; N = 121; a 47% lower risk; moderate-certainty evidence). A proportion of infants in the nusinersen group and none of 37 infants in the control group achieved motor milestones: 37/73 nusinersen-treated infants (51%) achieved a motor milestone response on HINE-2 (risk ratio (RR) 38.51, 95% CI 2.43 to 610.14; N = 110; moderate-certainty evidence); 16/73 achieved head control (RR 16.95, 95% CI 1.04 to 274.84; moderate-certainty evidence); 6/73 achieved independent sitting (RR 6.68, 95% CI 0.39 to 115.38; moderate-certainty evidence); 7/73 achieved rolling over (RR 7.70, 95% CI 0.45 to 131.29); and 1/73 achieved standing (RR 1.54, 95% CI 0.06 to 36.92; moderate-certainty evidence). Seventy-one per cent of nusinersen-treated infants versus 3% of infants in the control group were responders on the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) measure of motor disability (RR 26.36, 95% CI 3.79 to 183.18; N = 110; moderate-certainty evidence).
- Adverse events and serious adverse events occurred in the majority of infants but were no more frequent in the nusinersen-treated group than the control group (RR 0.99, 95% CI 0.92 to 1.05 and RR 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89, respectively; N = 121; moderate-certainty evidence).
- In the riluzole trial, three of seven children treated with riluzole were still alive at the ages of 30, 48, and 64 months, whereas all three children in the placebo group died. None of the children in the riluzole or placebo group developed the ability to sit, which was the only milestone reported. There were no adverse effects. The certainty of the evidence for all measured outcomes from this study was very low, because the study was too small to detect or rule out an effect, and had serious limitations, including baseline differences. This trial was stopped prematurely because the pharmaceutical company withdrew funding.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the very limited evidence currently available regarding drug treatments for SMA type 1, intrathecal nusinersen probably prolongs ventilation-free and overall survival in infants with SMA type I. It is also probable that a greater proportion of infants treated with nusinersen than with a sham procedure achieve motor milestones and can be classed as responders to treatment on clinical assessments (HINE-2 and CHOP INTEND). The proportion of children experiencing adverse events and serious adverse events on nusinersen is no higher with nusinersen treatment than with a sham procedure, based on evidence of moderate certainty. It is uncertain whether riluzole has any effect in patients with SMA type I, based on the limited available evidence. Future trials could provide more high-certainty, longer-term evidence to confirm this result, or focus on comparing new treatments to nusinersen or evaluate them as an add-on therapy to nusinersen.

3.3 Systematische Reviews

Meylemans A et al., 2019 [4].

Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review

Fragestellung

We wanted to verify the current evidence of efficacy concerning improvements in motor function, achieving motor milestones (MM) and survival of intrathecal administration of nusinersen in SMA patients versus standard medical care.

Methodik

Population:

- SMA patients

Intervention:

- Intrathecal nusinersen

Komparator:

- standard medical care

Endpunkte:

- improvements in motor function, achieving MM, survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CENTRAL search on December 21 2018, respectively, via PubMed
- In order to update our search, a second search was performed on April 22, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was appraised according to the classification levels of evidence using the Evidence-Based Guideline Development (EBRO) classification of the Dutch Cochrane Centre. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix. Grade of recommendation was based on the Oxford 2009 criteria, and quality was interpreted using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) discriminatory instrument.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, four studies remained, of which two had more than 120 subjects, both two phase-3 randomized controlled trials (RCTs) and two studies of 20–28 subjects, a phase-2 open-label clinical trial and a phase-1 open-label clinical trial.

Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL — is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested the clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 15 months in patients with later-onset SMA. Only patients with documented SMN1 mutations with onset of symptoms above the age of 6 months old, age

2–12 years old at screening, who could sit independently but had never reached the ability to walk independently and Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) ranging 10–54, were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive a dose of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure four times over 15 months. A total of 126 patients were randomized, 84 in the intervention group, 42 in the control group.

- ENDEAR TRIAL — is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 13 months in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA and SMN2 copy number of 2 with onset of symptoms after 1 week, but before 6 months and age less than 7 months at screening were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive an equivalent dose (EqD) of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure six times. A total of 121 patients were randomized, 80 in the intervention group, 41 in the control group.
- Finkel et al. TRIAL — is a multicenter open-label, dose-escalation phase-2 trial that tested the clinical efficacy of multiple doses of nusinersen (6 mg and 12 mg dose equivalents), safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA with onset of symptoms between 3 weeks and 6 months were included. Twenty patients were selected.
- Chiriboga et al. (2016) TRIAL — is a multicenter open-label ascending single-dose phase-1 trial that tested the preliminary clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with later-onset SMA. Data included in the report are baseline evaluations for a follow-up study. Only patients with genetic documentation of SMA with age at screening between 2 and 14 years old were included. Twenty-eight patients were selected. Nusinersen 1 mg, 3 mg and 6 mg was administrated to six patients each time, and ten patients received nusinersen 9 mg.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Mercuri et al., 2018	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2017	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2016	-	-	-	-	+	+
Chiriboga et al., 2016	-	-	-	-	+	+

Ergebnisse:

Motor function and motor milestones

- **CHERISH**
 - significant between-group difference favoring nusinersen (least-squares mean difference in change 5.9 points; 95% confidence interval (CI) 3.7–8.1; $P < 0.001$).
 - significant difference in the proportion of subjects who achieved a 3-point or greater increase from baseline in HFMSE. More than half of the patients in the treatment group had a clinically meaningful increase in HFMSE score of at least three points with greatest improvements in younger children and those who received treatment early.
 - There was a non-significant difference in the achievement of new World Health Organization (WHO) MM (II, moderate).
- **ENDEAR**
 - significantly higher percentage of infants in the nusinersen group had a MM response (41% vs. 0%, $P < 0.001$) (I, high)
 - one secondary endpoint significantly favoured nusinersen, namely response on Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOPINTEND) score (71% vs. 3%, $P < 0.001$) (I, moderate).
- Finkel et al.
 - significant change in HINE-2 score for both cohorts combined and in the 12 mg group was described, $P = 0.0002$ and $P < 0.0001$, respectively (III, very low).
 - CHOP-INTEND score showed a mean increase of 11.5 points (III, very low).
- Chiriboga et al.
 - significant improvement in HFMSE in the 9 mg group at 85 days and at 9–14 months was noticed with mean increase in HFMSE + 3.1 points or + 17.6% ($P = 0.016$) and + 5.8 points or + 32.8% ($P = 0.008$) (IV, very low).

Survival

- **ENDEAR**
 - 'event-free survival' was significantly better for the intervention group [61% vs. 32%; Hazard Ratio 0.53 (95% CI) 0.32–0.89; $P = 0.005$] (I, moderate). This was most pronounced among infants with a disease duration at screening no longer than the median duration of 13.1 weeks, and a significantly lower percentage of infants in the treatment group had died.
 - The secondary endpoint 'survival' was also significantly favoring nusinersen [84% vs. 61%; Hazard ratio 0.37 (95% CI) 0.18–0.77; $P = 0.004$] (I, moderate).
 - The secondary endpoint 'permanent ventilation' was not significantly different among patients treated with nusinersen and the control group (I, moderate).

Safety

- None of the RCTs reported new safety concerns. They were similar in the treatment and control group. The majority of AEs were deemed unlikely or not related to study treatment and could be explained by another cause such as SMA or concomitant therapy for another disorder.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Because of heterogeneity in design, population and outcome measures, no meta-analysis could be performed.

Although several statements are level I recommendations, we think these findings should be scrutinized. Both RCTs were terminated early because the primary endpoint at the pre-specified interim analysis was reached and found statistically significant. A multiple-imputation method to account for missing data was used and included 54 (35:19) patients in the CHERISH trial. In the CHERISH trial, a sample size of 117 patients was estimated to give the trial at least 90% power to detect a mean difference of three points in HFMSE score. In the final analysis, complete observational data were available for 100 patients. The data imputation method was used to include 126 patients in total. Because of the lack of observational data, the real effect size of treatment is unclear.

Based on statistical considerations, significance of the primary endpoints was not evaluated in the final analysis in both trials, and using a hierarchical strategy no significance analyses were performed on all secondary endpoints. Because of strict inclusion criteria, the investigated population might be younger and more homogenous and therefore not representative for the overall group of SMA patients. Limitations of the non-RCTs are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up.

There is level I evidence for recommendation of intrathecal nusinersen 12 mg or 12 mg EqD in patients with early- and later-onset SMA to obtain improvement in motor function and to develop MM. There is also level I evidence that this treatment prolongs event-free survival and survival in patients with SMA type 1. We suggest that nusinersen should be administered in patients with early- and later onset SMA as early as diagnosis is sure. Currently, there is insufficient evidence of efficacy in SMA types 3 and 4, or start of treatment in adults. The clinical spectrum of patients with SMA is also broader than that of the included patients in the studies. Therefore, there is need for studies with broader inclusion criteria to cover the more heterogeneous population, also including more different SMA types and age categories, including adults.

Treatment with intrathecal nusinersen in patients with early- and later-onset SMA results in significant and clinically meaningful improvement in motor function (I, high in SMA type 1, moderate in later-onset SMA)—but does not restore age-appropriate function—with better improvement if started earlier in disease course and results in prolonged event-free survival and survival in patients with SMA type 1 (I, moderate). Intrathecal nusinersen has an acceptable safety and tolerability profile. Further trials regarding long-term effects and safety aspects as well as trials including broader SMA and age categories are required and ongoing.

3.4 Leitlinien

Mercuri E et al., 2018 [3].

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [1].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

Fragestellung

Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management; and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, der professionelle Hintergrund ist jedoch nicht für jedes Mitglied angegeben. An jeder Gruppe sollte eine betroffene Person bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Eine betroffene Person nahm am internationalen Workshop teil.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht dargelegt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden den pharmazeutischen Unternehmen zum Review und zur Kommentierung vorgelegt, die derzeit an Arzneimitteln für die Erkrankung arbeiten. Es ist nicht beschrieben, wie mit diesen Kommentaren umgegangen wurde.
- Keine Angaben bezüglich einer systematischen Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz. Es wurden für die Fragestellungen der einzelnen Arbeitsgruppen Literaturrecherchen vorgenommen, es sind aber keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte. Für die Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.
- Es wurden Delphi-Gruppen durchgeführt. Wie die Konsensusprozesse genau durchgeführt wurden ist nicht angegeben. Es wurde ein externes Begutachtungsverfahren durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt, ob weitere Reviews durchgeführt wurden ist unklar.
- Empfehlungen werden im Text gegeben. Einige Empfehlungen werden mit Empfehlungsstärken angegeben. Es gibt unterschiedliche Empfehlungsstärken, es ist aber nicht dokumentiert, wie diese zustande kamen. Die zugrundeliegende Evidenz ist zum Teil aber nicht immer im Text dargestellt.
- Keine Angaben über Aktualisierungen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

GoR

- In den Evidenztabelle ist der Empfehlungsgrad angegeben mit strong, moderate, divided oder lack of consensus, es ist aber nicht dargelegt, wie die Bewertungen definiert sind und wie sie zustande kamen.

LoE

- Für einige Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well-designed, randomized controlled trials or diagnostic studies on relevant populations	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case control and cohort design)	Option	No Recommendation
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No Recommendation
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation	Recommendation

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht keiner S3 Leitlinie und wurde aus Mangel an höherwertiger Evidenz aufgenommen.
- Patient*innen werden je nach funktionalem Status in nonsitter, sitter und walker unterteilt.
- Update einer Konsensus-Leitlinie von 2007.

Empfehlungen

Orthopedic care: assessment and intervention

Topic	Aggregate Evidence Quality	Expert Opinion Consensus	Degree of impact	Recommendation
Orthotic management of scoliosis skeletally immature patients	D	Divided	High	Orthotic management may be considered for major curve with Cobb angle 15-30° Majority of respondents recommend orthotic management for moderate spinal deformity where major curve Cobb angle >30-50°
Growth-friendly instrumentation for scoliosis treatment skeletally immature patients (< 10years)	D	Strong	High	Growth-friendly, non-fusion, posterior spine instrumentation should be implemented in skeletally immature patients (<10yrs) with severe spinal deformity major curve Cobb angle ≥ 50°
Posterior spinal fusion for treating scoliosis in	D	Strong	High	Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally

skeletally mature patients				mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle $\geq 50^\circ$
Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation	D	Strong	High	Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age
Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis	D	Strong	High	Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation
Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion	D	Strong	High	Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion
Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis	D	Strong	High	The advantage of MCGRs is the decrease in repetitive surgeries; therefore MCGRs should be used as an alternative to traditional growing rods.
Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a patient has reached skeletal maturity?	D	Strong	High	Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis.

Pulmonary care recommendations

Non-sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is suspicion for asthma. Nebulized mucolytics, 3% or 7% hypertonic saline or dornase- α (Pulmozyme®) should not be used long-term as there is no evidence to support its use. Furthermore, if 3% or 7% saline is used beyond the therapeutic need it can thin secretions of normal viscosity thereby increasing secretion burden. Glycopyrrolate should be used with caution to treat hypersalivation with great care to adjust the dose to attain the proper effect, and avoid over drying of secretions, which may contribute to the development of mucus plugs. There was no consensus for the injection of botulinum toxin into the salivary glands or other methods to reduce production of oral secretions. Palivizumab should be given during RSV season as determined by regional RSV activity through the first 24 months of life, and influenza vaccination should be administered annually after 6 months of age. Gastroesophageal reflux should be searched for and treated when present.

Sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is high suspicion for asthma or a clear clinical improvement after administration. Nebulized mucolytics should not be used long term. Annual influenza and pneumococcal immunizations should be administered per standard pediatric recommendations for patients with chronic neuromuscular conditions.

Medication, supplements and immunizations

Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine [36,37]. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies [38,39].

Despite the lack of evidence from randomized placebo-controlled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients. Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient. These are discussed in the sections dedicated to bone health and nutrition. Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended.

At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA [3,40,41], received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries. While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.

Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motor function in patients with SMA [42]. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising preliminary results [43] and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2021)
am 11.03.2021**

#	Suchfrage
1	[mh "spinal muscular atrophy"]
2	[mh ^"motor neuron disease"]
3	(motor NEXT neuron* NEXT disease*):ti,ab,kw
4	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar):ti,ab,kw AND (muscular OR muscle):ti,ab,kw AND (atroph*):ti,ab,kw
5	(spinal OR (neurogenic NEXT scapuloperonea*)):ti,ab,kw AND (amyotroph*):ti,ab,kw
6	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR spinobulbar OR spinopontin* OR "hereditary motor"):ti,ab,kw AND (neuronopath*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to Mar 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.03.2021

#	Suchfrage
1	"muscular atrophy, spinal"[mh]
2	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
3	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
4	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR

	scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.03.2021

#	Suchfrage
1	"muscular atrophy, spinal"[mh] OR "motor neuron disease"[mh:noexp]
2	motor[tiab] AND neuron*[tiab] AND disease*[tiab]
3	spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
4	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
5	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(((#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197-207.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017/16. Mai 2019 - Nusinersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017/2019. [Zugriff: 29.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16_Geltende-Fassung_Nusinersen_D-294.pdf.
3. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-115.
4. **Meylemans A, De Bleecker J.** Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-533.
5. **Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
6. **Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd006282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>.