

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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



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 Anhöfungstag 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 Therapiewechler? 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 Brückenkompator 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 Erwiderung. 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 Neugeborenen-screening 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