

# Risdiplom (spinale Muskelatrophie, < 2 Monate)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The top segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'. The remaining 17 segments are light blue, with varying shades of blue and grey, indicating different stages or components of the evaluation process.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-93

Version: 1.0

Stand: 12.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1690

DOI: 10.60584/A23-93

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Risdiplom (spinale Muskelatrophie, < 2 Monate) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.09.2023

## Interne Projektnummer

A23-93

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-93>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (spinale Muskelatrophie, < 2 Monate); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-93>.

### **Schlagwörter**

Risdiplom, Muskelatrophie – Spinale, Kind – Neugeborenes, Nutzenbewertung, NCT03779334

### **Keywords**

Risdiplom, Muscular Atrophy - Spinal, Infant – Newborn, Benefit Assessment, NCT03779334

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Marcus Heidemann, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Dr. Heidemann, Dr. Kummer und Kollegen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Katherine Rascher
- Kristina Schaubert
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Risdiplam wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patientinnen und Patienten 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.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Kinder im Alter < 2 Monate. Davon umfasst sind präsymptomatisch diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit 1 bis 4 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1. Patientinnen und Patienten mit den klinisch diagnostizierten SMA-Typen 2 oder 3 sind aufgrund des späteren Krankheitsbeginns (Typ 2: 6 bis 18 Monate, Typ 3: > 18 Monate [1-3]) nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung bei Kindern im Alter < 2 Monate.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risdiplam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.09.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heidemann, Marcus	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten und Argumentation zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3.2 Bewertung der vorgelegten Daten und der Argumentation des pU.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 3.3 Zusammenfassung und Fazit .....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.19</b>
<b>I 6 Literatur.....</b>	<b>I.20</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.23</b>
<b>I Anhang B Studien- und Interventionscharakteristika der Studie RAINBOWFISH .....</b>	<b>I.24</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.26</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam .....	I.5
Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam.....	I.10
Tabelle 5: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – 1-armige Studie mit Risdiplam .....	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – 1-armige Studie mit Risdiplam .....	I.25

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AUC <sub>0-24h,ss</sub>	Area under the Curve at steady State (innerhalb von 24 Stunden)
BSC	Best supportive Care
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition
CMAP	Compound muscle action potential
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
WHO	World Health Organization

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risdiplam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.09.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival of Motor Neuron(SMN)2-Gens.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate	
1	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec <sup>b</sup>
2	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1	
3	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Gemäß Hinweis des G-BA ist für die Patientengruppen eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.            c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie (zusätzlich) sowohl in den Kontrollgruppen, als auch in den Interventionsgruppen angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens erscheint ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>		



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

- Fragestellung 1: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens
- Fragestellung 2: symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1
- Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens

Im Gegensatz zur Festlegung des G-BA benennt der pU 2 Fragestellungen ohne zwischen symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zu unterscheiden. Für seine Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens benennt der pU eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, für seine Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird entsprechend der Fragestellungen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Daten und Argumentation zum Zusatznutzen***

#### *Studie RAINBOWFISH*

Die Studie RAINBOWFISH ist eine noch laufende 1-armige Studie zu Risdiplam bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA. Insgesamt wurden 26 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis nicht älter als 6 Wochen sein durften. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Anzahl der Kopien des SMN2-Gens. Die Behandlung mit Risdiplam erfolgte weitestgehend gemäß Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline-Compound-muscle-action-potential(CMAP)-Amplitude  $\geq 1,5$  mV, die nach 12 Monaten Behandlung 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Der pU legt Ergebnisse der geplanten Primäranalyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate behandelt wurden, jeweils getrennt für Kinder mit 2, 3 und  $\geq 4$  SMN2-Genkopien sowie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zusammengefasst vor.

### *Argumentation des pU*

Der pU führt auf Basis der Ergebnisse der Studie RAINBOWFISH aus, dass die Entwicklung der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder weitestgehend einer altersgerechten Entwicklung entspräche. Dies treffe auch für die motorische Entwicklung zu, die größtenteils in dem Bereich liege, wie sie laut World Health Organization (WHO) bei gesunden Kindern zu erwarten sei. Darüber hinaus führt der pU aus, dass die Studien zu präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Nusinersen (Studie NURTURE) und Onasemnogen-Abeparvovec (Studie SPR1NT) ebenfalls zeigten, dass die Maßstäbe einer altersgerechten Entwicklung, wie sie bei gesunden Kindern zu erwarten sind, annähernd erfüllt seien. Es sei somit anzunehmen, dass bei einer präsymptomatischen Diagnose und frühestmöglichem Therapiebeginn unabhängig von der Art der krankheitsmodifizierenden Therapie eine altersgerechte Entwicklung erreicht werden könne. Entsprechende vergleichende Daten der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten aus den Studien RAINBOWFISH zu Risdiplam, NURTURE zu Nusinersen und SPR1NT zu Onasemnogen-Abeparvovec legt der pU allerdings nicht vor (siehe dazu weiter unten). Der pU argumentiert des Weiteren, dass die orale Darreichungsform von Risdiplam Nebenwirkungen der intrathekalen Verabreichung von Nusinersen vermeide. Darüber hinaus sieht der pU einen Vorteil der täglichen Gabe von Risdiplam gegenüber der einmaligen Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec, da durch die kontinuierliche Gabe das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel verhindert werde und so ein kontinuierlicher Schutz von Motoneuronen sichergestellt sei. Der pU kommt zusammenfassend zu dem Schluss, dass sich durch die orale Darreichungsform sowie die kontinuierliche Gabe von Risdiplam für alle mit Risdiplam behandelten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergebe.

### ***Bewertung der vorgelegten Daten und der Argumentation des pU***

Die vom pU vorgelegte 1-armige Studie RAINBOWFISH erlaubt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam bei Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate liegen somit für keine der 3 Fragestellungen geeignete Daten vor. Die Ableitung eines Zusatznutzens allein basierend auf der oralen und kontinuierlichen Gabe von Risdiplam durch den pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar prinzipiell nachvollziehbar, dass die orale Gabe von Risdiplam gegenüber der intrathekalen Gabe von Nusinersen durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe assoziierten Morbidität zu bevorzugen ist. Ob eine kontinuierliche Gabe im Vergleich mit einer einmaligen Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec gemäß der Begründung des pU vorteilhaft ist, ist jedoch unklar. Für die vom pU für Risdiplam beanspruchten Vorteile durch die orale Gabe (gegenüber Nusinersen) und kontinuierliche Gabe (gegenüber Onasemnogen-Abeparvovec) fehlen vergleichende Daten (siehe dazu weiter unten). Zudem berücksichtigt der pU bei seiner Argumentation zur

Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich nicht die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, sondern merkt nur an, dass auch unter Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen annähernd eine altersgerechte motorische Entwicklung erreicht werde. Darüber hinaus fehlt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Nachfolgend werden über die zuvor genannten übergreifenden Aspekte die vom pU vorgelegten Daten für die einzelnen Fragestellungen getrennt bewertet.

*Fragestellung 1: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens*

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens liegen zumindest Ergebnisse aus den 1-armigen Studien RAINBOWFISH zu Risdiplam, NURTURE zu Nusinersen und SPR1NT zu Onasemnogen-Abeparvovec vor. Insgesamt fehlt im Dossier des pU eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zu den 3 Therapieoptionen, um eine gemäß pU annähernd gleiche altersgerechte Entwicklung bzw. potenzielle Unterschiede zwischen den Therapieoptionen im Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zu zeigen. Allerdings ist insgesamt fraglich, inwiefern auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme der 3 Studien RAINBOWFISH, NURTURE und SPR1NT ein Vorteil für eine der 3 Therapien Risdiplam, Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec für Fragestellung 1 ableitbar wäre.

*Fragestellung 2: symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1*

Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate liegen keine Daten vor.

*Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens*

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens legt der pU in seinem Dossier keine Daten vor. Für die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie RAINBOWFISH zu Risdiplam für die 5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit  $\geq 4$  Kopien des SMN2-Gens ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit genau 4 Kopien des SMN2-Gens ist. Ungeachtet dessen liegen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Therapieoption Nusinersen in der Studie NURTURE keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens vor, da keine Kinder mit 4 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Zur Therapieoption BSC liegen im Dossier ebenfalls keine Daten vor.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung von Risdiplam keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für alle 3 Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Risdiplam.

Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate			
1	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1		Zusatznutzen nicht belegt
3	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Hinweis des G-BA ist für die Patientengruppen eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie (zusätzlich) sowohl in den Kontrollgruppen, als auch in den Interventionsgruppen angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens erscheint ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival-of-Motor-Neuron(SMN)2-Gens.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate	
1	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec <sup>b</sup>
2	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1	
3	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Gemäß Hinweis des G-BA ist für die Patientengruppen eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.            c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie (zusätzlich) sowohl in den Kontrollgruppen, als auch in den Interventionsgruppen angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens erscheint ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>		

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

- Fragestellung 1: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens
- Fragestellung 2: symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1
- Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens

Im Gegensatz zur Festlegung des G-BA benennt der pU 2 Fragestellungen ohne zwischen symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zu unterscheiden. Er merkt hierzu an, dass Patientinnen und Patienten seit Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA in der Regel präsymptomatisch diagnostiziert werden. Für seine Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens benennt der pU eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, für seine Fragestellung der Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird entsprechend der in Tabelle 4 aufgeführten Fragestellungen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht vom pU ab, der keine Mindeststudiendauer definiert.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risdiplam (Stand zum 21.08.2023)
- bibliografische Recherche zu Risdiplam (letzte Suche am 24.07.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risdiplam (letzte Suche am 24.07.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risdiplam (letzte Suche am 21.08.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Risdiplam (letzte Suche am 26.09.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für alle 3 Fragestellungen im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für den Vergleich von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Risdiplam durch und identifiziert die 1-armige Studie RAINBOWFISH [5-7] (siehe nachfolgender Abschnitt). Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU die Ergebnisse der Studie RAINBOWFISH vor und leitet aus dem aus seiner Sicht bestehenden Vorteil der oralen Darreichungsform und der kontinuierlichen Gabe von Risdiplam für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen ab.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder mit 1 bis 4 Kopien des SMN2-Gens abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die fehlende Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens für die einzelnen Fragestellungen begründet.

### I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten und Argumentation zum Zusatznutzen

#### Studie RAINBOWFISH

Der pU legt in Modul 4 A die Studie RAINBOWFISH vor. Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie sind in I Anhang B dargestellt. Die Studie ist eine noch laufende 1-armige Studie zu Risdiplam bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA. Insgesamt wurden 26 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten beim Screening oder zu Studienbeginn keine klinischen Anzeichen / Symptome aufweisen, die stark auf eine SMA hindeuten, und zum Zeitpunkt der ersten Dosis nicht älter als 6 Wochen sein. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Anzahl der Kopien des SMN2-Gens. 8 Patientinnen und Patienten hatten 2 Kopien des SMN2-Gens, 13 Patientinnen und Patienten 3 Kopien und 5 Patientinnen und Patienten  $\geq 4$  Kopien. Es ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten mit  $> 4$  Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen wurden und damit nicht von der Zulassung umfasst sind. Der Anteil beträgt jedoch maximal 19 % (5 / 26).

Risdiplam wurde 1-mal täglich oral verabreicht. Die Patientinnen und Patienten wurden mit einer Ziel-Area-under-the-Curve-at-steady-State ( $AUC_{0,24h, ss}$ ) von 2000 ng\*h/ml behandelt. Vor dem Erreichen eines Alters von 2 Monaten wurden 20 von 26 Patientinnen und Patienten durchgehend mit 0,2 mg/kg behandelt statt gemäß Fachinformation mit 0,15 mg/kg [8]. 6 Patientinnen und Patienten erhielten für kurze Zeit (zwischen 15 und 53 Tagen) zu Studienbeginn zwecks Untersuchung von Sicherheit und Pharmakokinetik eine niedrigere Dosis (zwischen 0,04 und 0,08 mg/kg) als gemäß Fachinformation vorgesehen und erst darauffolgend 0,2 mg/kg. Ab einem Alter von ca. 2 Monaten wurden alle Patientinnen und Patienten mit 0,2 mg/kg und ab ca. 2 Jahren mit 0,25 mg/kg gemäß Fachinformation behandelt [8]. Zu Behandlungsbeginn waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen 16 und 41 Tagen alt. Da — mit Ausnahme 1 Patientin oder 1 Patienten mit Therapieabbruch nach 323 Tagen — alle Kinder zum im Dossier vorliegenden Datenschnitt der Primäranalyse (20.02.2023) mindestens 12 Monate behandelt wurden, wird die nicht gemäß Fachinformation dosierte Gabe in den ersten 2 Lebensmonaten im Vergleich zur gesamten Behandlungsdauer als vernachlässigbar eingeschätzt.

Gemäß Studienprotokoll sollten alle eingeschlossenen Kinder eine SMA-Behandlung nach lokalem Standard erhalten. Es wurde dazu ermutigt, Physiotherapie, Ergotherapie oder andere Bewegungstherapien durchzuführen. Gemäß Studienprotokoll sollte jedoch die Frequenz über den Studienverlauf nicht verändert werden. Inwiefern die Frequenz dieser therapeutischen Maßnahmen in der Studie unverändert blieb und ob dadurch eine patientenindividuell optimale Betreuung eingeschränkt war, lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht ableiten. Insgesamt erhielten 2 Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Physiotherapie, wobei diese gemäß Angaben im Studienbericht als nicht mit SMA zusammenhängend bewertet wurde. Im Studienprotokoll wurden darüber hinaus



explizit Arzneimittel genannt, die generell als geeignete unterstützende Therapien im Indikationsgebiet empfohlen werden [9], wie z. B. inhalative Arzneimittel wie Anticholinergika, antibiotische Behandlungen und Laxantien. Eine Beatmung (nicht invasiv oder invasiv) war zwar nicht explizit im Studienprotokoll als Begleitbehandlung erlaubt; da die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung in der Studie RAINBOWFISH jedoch als Endpunkt erhoben wurde, wird von einer bedarfsgerechten Beatmungstherapie im Studienverlauf ausgegangen. 1 Patientin oder Patienten benötigte zu Monat 12 eine nicht invasive Beatmung. Insgesamt werden die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC bei SMA angesehen.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline Compound muscle action potential(CMAP)-Amplitude  $\geq 1,5$  mV, die nach 12 Monaten Behandlung 5 Sekunden ohne Unterstützung (gemäß Item 22 der Grobmotorikskala der Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition [BSID-III]) sitzen können. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Der pU legt Ergebnisse der geplanten Primäranalyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate behandelt wurden, jeweils getrennt für Kinder mit 2, 3 und  $\geq 4$  SMN2-Genkopien sowie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zusammengefasst vor. Darüber hinaus legt der pU in Anhang 4 G von Modul 4 A Ergebnisse einer Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 01.07.2021 vor.

### **Argumentation des pU**

Der pU führt auf Basis der Ergebnisse der Studie RAINBOWFISH aus, dass die Entwicklung der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder weitestgehend einer altersgerechten Entwicklung entspräche. Dies treffe auch für die motorische Entwicklung zu, die größtenteils in dem Bereich liege, wie sie laut World Health Organization (WHO) bei gesunden Kindern zu erwarten sei [10,11]. Darüber hinaus führt der pU aus, dass die Studien zu präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Nusinersen (Studie NURTURE) und Onasemnogen-Abeparvovec (Studie SPR1NT) ebenfalls zeigten, dass die Maßstäbe einer altersgerechten Entwicklung, wie sie bei gesunden Kindern zu erwarten sind, annähernd erfüllt seien. Es sei somit anzunehmen, dass bei einer präsymptomatischen Diagnose und frühestmöglichem Therapiebeginn unabhängig von der Art der krankheitsmodifizierenden Therapie eine altersgerechte Entwicklung erreicht werden könne. Entsprechende vergleichende Daten der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten aus den Studien RAINBOWFISH zu Risdiplam, NURTURE zu Nusinersen und SPR1NT zu Onasemnogen-Abeparvovec legt der pU allerdings nicht vor (siehe dazu weiter unten). Der pU argumentiert des Weiteren, dass die orale Darreichungsform von Risdiplam

Nebenwirkungen der intrathekalen Verabreichung von Nusinersen vermeide. Darüber hinaus sieht der pU einen Vorteil der täglichen Gabe von Risdiplam gegenüber der einmaligen Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec, da durch die kontinuierliche Gabe das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel verhindert werde und so ein kontinuierlicher Schutz von Motoneuronen sichergestellt sei. Der pU kommt zusammenfassend zu dem Schluss, dass sich durch die orale Darreichungsform sowie die kontinuierliche Gabe von Risdiplam für alle mit Risdiplam behandelten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergebe.

### **I 3.2 Bewertung der vorgelegten Daten und der Argumentation des pU**

Die vom pU vorgelegte 1-armige Studie RAINBOWFISH erlaubt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam bei Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate liegen somit für keine der 3 Fragestellungen geeignete Daten vor. Die Ableitung eines Zusatznutzens allein basierend auf der oralen und kontinuierlichen Gabe von Risdiplam durch den pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar prinzipiell nachvollziehbar, dass die orale Gabe von Risdiplam gegenüber der intrathekalen Gabe von Nusinersen durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe assoziierten Morbidität zu bevorzugen ist. Ob eine kontinuierliche Gabe im Vergleich mit einer einmaligen Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec gemäß der Begründung des pU vorteilhaft ist, ist jedoch unklar. Für die vom pU für Risdiplam beanspruchten Vorteile durch die orale Gabe (gegenüber Nusinersen) und kontinuierliche Gabe (gegenüber Onasemnogen-Abeparvovec) fehlen vergleichende Daten (siehe dazu weiter unten). Zudem berücksichtigt der pU bei seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich nicht die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe –, sondern merkt nur an, dass auch unter Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen annähernd eine altersgerechte motorische Entwicklung erreicht werde. Auch eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch (siehe Abschnitt I 3).

Nachfolgend werden über die zuvor genannten übergreifenden Aspekte die vom pU vorgelegten Daten für die einzelnen Fragestellungen getrennt bewertet.

#### **Fragestellung 1: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens**

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens liegen zumindest Ergebnisse aus den 1-armigen Studien RAINBOWFISH zu Risdiplam, NURTURE zu Nusinersen [12,13] und SPR1NT zu Onasemnogen-Abeparvovec [14,15] vor. In die 3 genannten Studien wurden jeweils präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der

ersten Dosis  $\leq 6$  Wochen alt sein sollten und bei Screening oder zu Studienbeginn keine klinischen Anzeichen / Symptome, die stark auf eine SMA hindeuten, aufweisen sollten. Alle 3 Studien erfassen patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität (bspw. dauerhafte Beatmung, motorische Funktionsfähigkeit oder Erreichen motorischer Meilensteine) und zu Nebenwirkungen. Hierzu liegen in den Studien NURTURE und SPR1NT zu den Therapieoptionen Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben Ergebnissen zu frühen Datenschnitten, die in den jeweiligen Dossiers der entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec vorliegen [16,17], auch aktuellere Daten mit längerer Behandlungsdauer zu 2 späteren Datenschnitten der Studie NURTURE [18,19] und zum finalen Datenschnitt der Studie SPR1NT [20,21] vor.

Insgesamt fehlt im Dossier des pU eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zu den 3 Therapieoptionen, um eine gemäß pU annähernd gleiche altersgerechte Entwicklung bzw. potenzielle Unterschiede zwischen den Therapieoptionen im Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zu zeigen. Diese Aufarbeitung sollte insbesondere die vergleichende Darstellung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika inklusive der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und entsprechender Operationalisierungen sowie die vergleichende Darstellung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zwischen den unter Risdiplam und unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet beinhalten. Allerdings ist insgesamt fraglich, inwiefern auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme der 3 Studien RAINBOWFISH, NURTURE und SPR1NT ein Vorteil für eine der 3 Therapien Risdiplam, Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec für Fragestellung 1 ableitbar wäre.

### **Fragestellung 2: symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1**

Der pU teilt in seinem Dossier Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA im Alter < 2 Monate mit bis zu 3 und mit 4 Kopien des SMN2-Gens auf, ohne zwischen symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zu unterscheiden (siehe Abschnitt I 2). Somit betrachtet der pU die Fragestellung der symptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate in seinem Dossier nicht gesondert. Der pU beschreibt, dass seit der deutschlandweiten Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate in der Regel präsymptomatisch diagnostiziert werden. Auch wenn symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate durch Einführung des Neugeborenen Screenings einen geringeren Anteil an allen Patientinnen und Patienten mit SMA im vorliegenden Anwendungsgebiet ausmachen, sind diese vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU identifiziert für Risdiplam bei Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit bereits verfügbaren Ergebnissen lediglich die Studie RAINBOWFISH bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt I 3.1). Auch im Rahmen

der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine Studie für Risdiplam zu symptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate identifiziert. Lediglich in der Studie FIREFISH [22] ist gemäß Einschlusskriterien grundsätzlich der Einschluss von Kindern mit SMA Typ 1 im Alter < 2 Monaten möglich. Es wurde allerdings kein Kind in diesem Alter eingeschlossen. Somit liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Risdiplam für symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

### **Fragestellung 3: präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens**

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens legt der pU in seinem Dossier keine Daten vor. Für die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie RAINBOWFISH zu Risdiplam für die 5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit  $\geq 4$  Kopien des SMN2-Gens ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit genau 4 Kopien des SMN2-Gens ist (siehe Abschnitt I 3). Ungeachtet dessen liegen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Therapieoption Nusinersen in der Studie NURTURE keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens vor, da keine Kinder mit 4 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Zur Therapieoption BSC liegen im Dossier ebenfalls keine Daten vor.

### **I 3.3 Zusammenfassung und Fazit**

Die Ableitung eines Zusatznutzens für alle mit Risdiplam behandelten Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet allein basierend auf der oralen und kontinuierlichen Gabe von Risdiplam durch den pU ist nicht sachgerecht. Aufgrund der fehlenden vergleichenden Aufarbeitung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive fehlender Informationsbeschaffung ist keine sachgerechte Beurteilung des Zusatznutzens von Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 1) möglich. Allerdings ist insgesamt fraglich, inwiefern auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme der 3 Studien RAINBOWFISH, NURTURE und SPR1NT ein Vorteil für eine der 3 Therapien Risdiplam, Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec ableitbar wäre. Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 (Fragestellung 2) sowie präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3) liegen keine bzw. keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA im Alter < 2 Monate und 1 bis 3 (Fragestellung 1) bzw. 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3) liegen keine geeigneten Daten vor. Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate (Fragestellung 2) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für alle Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA im Alter < 2 Monate		
1	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1		Zusatznutzen nicht belegt
3	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Gemäß Hinweis des G-BA ist für die Patientengruppen eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.            c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass BSC im Rahmen einer Studie (zusätzlich) sowohl in den Kontrollgruppen, als auch in den Interventionsgruppen angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens erscheint ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Der pU leitet, ohne zwischen symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zu unterscheiden, für Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA im Alter < 2 Monate mit bis zu 3 Kopien sowie Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

## I 6 Literatur

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

1. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
2. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci* 2020; 21(9). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
3. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ et al. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; 21: 231-261. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-102319-103602>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Hoffmann-La Roche. An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002087-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12).
6. Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03779334>.
7. Roche. An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (RAINBOWFIH); study BN40703; clinical study report (data-cutoff: 20 February 2023, primary analysis) [unveröffentlicht]. 2023.
8. Roche. Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
10. WHO. Motor development milestones [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2023]. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/motor-development-milestones>.

11. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study; windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr* 2006; S450: 86-95. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>.
12. Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02386553>.
13. Biogen. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptom [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002098-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12).
14. Novartis Gene Therapies. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT) [online]. 2022 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505099>.
15. AveXis. A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004087-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35).
16. Biogen. Nusinersen (Spinraza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#dossier>.
17. Novartis Gene Therapies. Onasemnogen-Apeparvovec (ZOLGENSMA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/#dossier>.
18. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842-856. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
19. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve* 2023; 68(2): 157-170. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.27853>.
20. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1381-1389. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4>.



21. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med* 2022; 28(7): 1390-1397. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3>.
22. Baranello G, Darras BT, Day JW et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021; 384(10): 915-923. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Risdiplam*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(risdiplam OR RO-7034067) [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
risdiplam* OR RO7034067 OR RO-7034067 OR (RO 70340)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
risdiplam OR RO7034067 OR RO-7034067 OR RO 703406

**I Anhang B Studien- und Interventionscharakteristika der Studie RAINBOWFISH**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – 1-armige Studie mit Risdiplam

Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
RAINBOW-FISH	1-armig, offen	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≤ 6 Wochen zum Zeitpunkt der 1. Dosis</li> <li>▪ ohne klinische Anzeichen / Symptome beim Screening oder zu Studienbeginn, die stark auf eine SMA hindeuten</li> </ul>	Risdiplam + BSC (N = 26)	Screening: bis 6 Wochen  Behandlung: 2 Jahre, gefolgt von einer ≤ 3-jährigen Open-Label-Extension  Beobachtung: bis 30 Tage nach Studienende oder vorzeitiger Rücknahme der Einwilligungserklärung	7 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Polen, Russland, Taiwan, USA  08/2019–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 01.07.2021 (Interimsanalyse)</li> <li>▪ 20.02.2023 (Primäranalyse)<sup>b</sup></li> </ul>	primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline CMAP-Amplitude ≥ 1,5 mV, die nach 12 Monaten Behandlung 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können <sup>c</sup> sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens 12 Monate behandelt wurden oder aus der Studie ausgeschieden sind; 1 Patientin oder 1 Patient brach die Therapie nach 323 Tagen ab</p> <p>c. gemessen mit Item 22 der Grobmotorikskala des BSID-III</p> <p>BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition; CMAP: Compound muscle action potential; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – 1-armige Studie mit Risdiplam

Studie	Intervention
RAINBOWFISH	<p>Risdiplam, 1-mal/Tag oral + BSC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ziel-AUC<sub>0-24h, ss</sub> 2000 ng*h/ml</li> <li>▪ Startdosis: für erste eingeschlossene Patientin bzw. Patient im Alter von 29 bis 42 Tagen: 0,04 mg/kg<sup>a, b</sup></li> <li>▪ Dosisanpassungen abhängig von Wachstum und Reife der Patientinnen und Patienten<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Physiotherapie, Ergotherapie oder andere Bewegungstherapien<sup>d</sup></li> <li>▪ inhalative Kortikosteroide oder andere Inhalativa und systemische Arzneimittel gegen obstruktive Atemwegserkrankungen</li> <li>▪ Laxantien oder andere Arzneimittel gegen gastrointestinale Erkrankungen</li> <li>▪ gelegentliche Anwendung von Analgetika, inklusive Opioide</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SMN2-zielgerichtete Antisense-Oligonukleotide, SMN2-Spleißmodifikatoren (z. B. Nusinersen), eine Gentherapie oder andere Arzneimittel zur Behandlung der SMA</li> <li>▪ FMO1- oder FMO3-Inhibitoren</li> <li>▪ Wirkstoffe mit bekannter Fototoxizität oder potenziell retinaler Toxizität</li> <li>▪ CYP3A4-Inhibitoren<sup>e</sup></li> <li>▪ OCT-2 und MATE-Substrate<sup>e</sup></li> <li>▪ CYP3A4-Induktoren<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. Die 1. Patientin oder der 1. Patient, die oder der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 7 und 28 Tage alt war, sollte gemäß Protokoll 1-mal täglich 0,004 mg/kg Risdiplam erhalten. Im Verlauf der Studie deuteten neue Pharmakokinetik-Daten der ersten in die Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten darauf hin, dass diese sehr geringe Dosis von 0,004 mg/kg nicht erforderlich war.</p> <p>b. Die 1. Patientin oder der 1. Patient, die oder der zum Zeitpunkt der Initialdosis zwischen 29 bis 42 Tage alt war, erhielt gemäß Protokoll 1-mal täglich eine orale Dosis von 0,04 mg/kg Risdiplam, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik zu untersuchen.</p> <p>c. Die Dosis zur Erreichung der Ziel-AUC wurde im Rahmen der Studie auf Basis pharmakologischer Untersuchungen auf 0,2 mg/kg festgelegt. Die den Patientinnen und Patienten im Studienverlauf jeweils verabreichte Dosis wird in Abschnitt I 3.1 beschrieben.</p> <p>d. Die Frequenz sollte über den Studienverlauf nicht verändert werden.</p> <p>e. ≤ 2 Wochen vor Studienstart und während der Studie</p> <p>f. ≤ 4 Wochen vor Studienstart und während der Studie</p> <p>AUC<sub>0-24h, ss</sub>: Area under the Curve at steady State (innerhalb von 24 Stunden); BSC: Best supportive Care; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; FMO1 / 3: Flavin-Monooxygenase 1 / 3; MATE: multidrug and toxic extrusion protein; OCT-2: organischer Kationentransporter 2; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>	

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

*Eine Therapie mit Evrysdi sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der SMA eingeleitet werden.*

*Die empfohlene einmal tägliche Dosis von Evrysdi wird nach Alter und Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 1-15). Evrysdi wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur selben Uhrzeit eingenommen.*

*Tabelle 1-13: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht*

<b>Alter* und Körpergewicht</b>	<b>Empfohlene tägliche Dosis</b>
<2 Monate	0,15 mg/kg
2 Monate bis < 2 Jahre	0,20 mg/kg
≥ 2 Jahre (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 Jahre (≥ 20 kg)	5 mg

*\*für Frühgeborene gilt das korrigierte Alter*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Potenzielle embryofetale Toxizität, potenzielle Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Retinotoxizität*

*In tierexperimentellen Studien wurde embryofetale Toxizität beobachtet. Patienten im reproduktionsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und müssen während der Behandlung und nach der letzten Einnahme im Fall von weiblichen Patienten mindestens einen Monat lang und im Fall von männlichen Patienten mindestens vier Monate lang eine hoch zuverlässige Kontrazeption anwenden.*

*Aufgrund von Beobachtungen in tierexperimentellen Studien, sollten männliche Patienten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von vier Monaten nach der letzten Einnahme von Evrysdi keinen Samen spenden. Die Auswirkungen von Evrysdi auf die männliche Fertilität wurde bei Menschen nicht untersucht.*

*Die in den nicht-klinischen Studien zur Sicherheit beobachteten Auswirkungen von Evrysdi auf die Netzhautstruktur wurden in klinischen Studien mit SMA-Patienten nicht beobachtet.*

*Allerdings sind die Langzeitdaten noch begrenzt. Die klinische Relevanz dieser nicht-klinischen Befunde bei Langzeitanwendung ist daher noch nicht bekannt.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Basierend auf In-vitro-Daten kann Risdiplam die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über MATE1 oder MATE2-K eliminiert werden, wie z. B. Metformin, erhöhen. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden lässt, sollten arzneimittelbezogene Toxizitäten überwacht und bei Bedarf eine Dosisreduzierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels in Betracht gezogen werden.*

*Das Potenzial für synergistische Effekte bei gleichzeitiger Anwendung von Risdiplam mit retinotoxischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter Retinotoxizität Vorsicht geboten.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

- *Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*
- *Männliche Patienten und deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen beide sicherstellen, dass während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt.*

*Die Anwendung von Evrysdi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Da über eine potenzielle gesundheitsschädigende Wirkung für den gestillten Säugling nichts bekannt ist, wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.*

*Wie nicht-klinische Befunde zeigen, kann die männliche Fertilität während der Behandlung beeinträchtigt sein. Aufgrund von Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien ist zu erwarten, dass die Auswirkungen auf die Spermien nach Absetzen von Risdiplam reversibel sind. Basierend auf nicht-klinischen Daten ist eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch Risdiplam nicht zu erwarten.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>



## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SMA	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
Vg	Vektorgenom

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Risdiplam [1]. Demnach handelt es sich bei dieser Population, um die die Zulassung von Risdiplam nun erweitert wurde, um Patientinnen und Patienten im Alter von unter 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder mit einer SMA und 1 bis 4 Kopien des Survival-of-Motor-Neuron(SMN)2-Gens.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 1)
- symptomatische Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 (Fragestellung 2)
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3)

Abweichend von der Festlegung des G-BA unterteilt der pU die Zielpopulation in

- Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens und
- Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens.

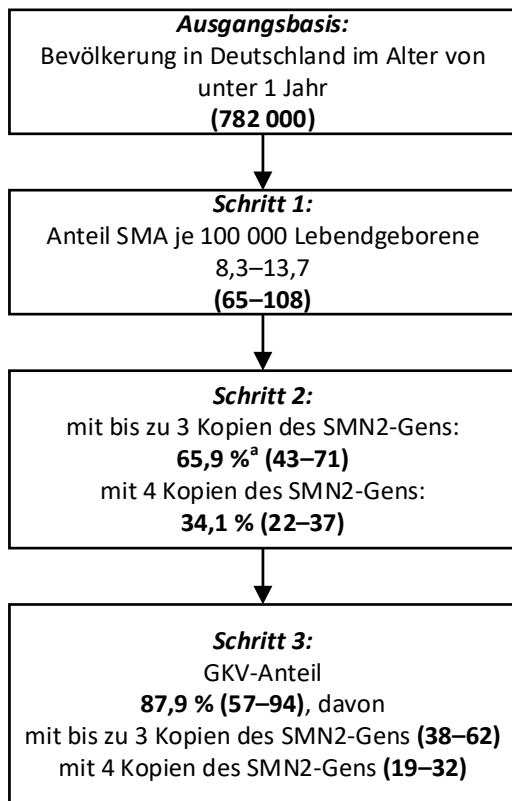
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt die Wirkungen und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieoptionen bei SMA ohne den therapeutischen Bedarf konkret zu benennen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### **Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Alter von unter 1 Jahr**

Da es laut pU keine Prognose zur Anzahl der Lebendgeborenen seitens des Statistischen Bundesamtes gibt, zieht er als Ausgangsbasis die Anzahl der unter 1-Jährigen in Deutschland für das Jahr 2023 heran. Den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2 mit Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo jeweils moderat) [2] entnimmt er eine Anzahl von 782 000 unter 1-Jährigen für das Jahr 2023.

### **Schritt 1: Anteil SMA je 100 000 Lebendgeborene**

Für die Obergrenze seiner Spanne verweist der pU auf die prospektive Kohortenstudie von Vill et al. (2021), die eine Evaluation des Neugeborenen Screenings auf SMA in 2 Bundesländern in Deutschland durchgeführt haben [3]. Im Rahmen des Screenings wurden ca. 297 000 Proben von zwischen Januar 2018 und Januar 2020 stationär Geborenen auf das Vorliegen von SMA in einem Labor untersucht, wobei ca. 80 % aller Neugeborenen in Bayern und ca. 40 % in Nordrhein-Westfalen abgedeckt wurden. Im Falle eines positiven Screening-Ergebnisses wurden die Eltern kontaktiert, um einen zeitnahen Termin zur Abklärung und Sicherung der Diagnose sowie zur Bestimmung der Kopienzahl des SMN2-Gens zu vereinbaren. Der pU berechnet anhand der Publikation eine Anzahl von 14,5 Patientinnen und Patienten mit SMA je 100 000 Lebendgeborene. Exklusive Patientinnen und Patienten mit 5 Kopien des SMN2-Gens ergibt sich laut pU die Obergrenze von 13,7 Patientinnen und Patienten mit SMA mit bis zu 4 SMN2-Kopien pro 100 000 Lebendgeborene.

Für die Berechnung der Untergrenze verweist der pU auf eine retrospektive Untersuchung von König et al. (2019) [4]. Darin wurden zwischen Mai 2017 und August 2018 sämtliche neuromuskuläre Zentren, humangenetische Institute und Patientenregister in Deutschland zu einer Befragung eingeladen. Diese wurden aufgefordert, Informationen zu Patientinnen und Patienten mit SMA, die zwischen 1995 und 2018 geboren wurden, in eine webbasierte Datenbank einzutragen. Die Anzahl der auf diese Weise identifizierten Patientinnen und Patienten (insgesamt 1287) wurde nach dem jeweiligen Geburtsjahr ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Lebendgeborenen in Deutschland aus Angaben des Statistischen Bundesamtes desselben Jahres gesetzt. Daraus ergeben sich Fallzahlen mit SMA pro 10 000 Lebendgeborenen für die Jahre 1995 bis 2018, die den Ergebnissen der Publikation von König et al. (2019) zu entnehmen sind. Der pU berechnet aus diesen Angaben für die Jahre 1995 bis 2018 eine mediane Anzahl von 8,7 Patientinnen und Patienten mit SMA pro 100 000 Lebendgeborene. Für die Herleitung der Patientenzahlen veranschlagt er mittels einer Übertragung des Verhältnisses des Anteils an Patientinnen und Patienten mit SMA mit bis zu 4 SMN2-Kopien pro 100 000 Lebendgeborenen aus der Studie von Vill et al. (2021) [3] eine Anzahl von 8,3 (=  $8,7 * (41/43)$ ).

Übertragen auf die Ausgangsbasis ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 65 bis 108 Fällen im Betrachtungsjahr.

### **Schritt 2: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Anzahl der SMN2-Genkopien**

Für die Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Anzahl der SMN2-Genkopien verweist der pU ebenfalls auf die Publikation von Vill et al. (2021) [3]. Demnach weist innerhalb der Fälle mit bis zu 4 SMN2-Kopien kein Fall 1 Kopie des SMN2-Gens auf, während ein Anteil von 41,5 % 2 Kopien des SMN2-Gens und ein Anteil von 24,4 % 3 Kopien des SMN2-Gens hat. Daraus ergibt sich ein Anteil von 65,9 % für Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens und die restlichen 34,1 % weisen 4 Kopien des SMN2-Gens auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 43 bis 71 Patientinnen und Patienten mit einer SMN2-Kopienzahl von bis zu 3, während 22 bis 37 Patientinnen und Patienten 4 Kopien des SMN2-Gens haben.

### **Schritt 3: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,9 % [5,6] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 57 bis 94 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon 38 bis 62 mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens und 19 bis 32 mit 4 Kopien des SMN2-Gens.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Größenordnung plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass zwar die vom pU gelieferte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens für die Fragestellung 3 herangezogen werden kann, da Patientinnen und Patienten im Alter von unter 2 Monaten mit 4 Kopien des SMN2-Gens regelhaft präsymptomatisch sind. Jedoch umfasst die vom pU gelieferte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien sowohl Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 als auch der Fragestellung 2. Ergänzende Anmerkungen werden im Folgenden dargestellt.

### **Zur Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Alter von unter 1 Jahr**

Da es laut pU keine Prognose zur Anzahl der Lebendgeborenen seitens des Statistischen Bundesamtes gibt, zieht er als Ausgangsbasis die Anzahl der unter 1-Jährigen in Deutschland für das Jahr 2023 heran. Es ist von einer tendenziellen Überschätzung der Ausgangspopulation auszugehen, da für das Jahr 2022 bereits eine geringere Geburtenanzahl berichtet und für das Betrachtungsjahr 2023 von einem weiteren Geburtenrückgang ausgegangen wird [7].

### **Zu Schritt 1: Anteil SMA je 100 000 Lebendgeborene**

Für die Berechnung der Patientenzahlen im Betrachtungsjahr verweist der pU für die Untergrenze auf eine retrospektive Untersuchung von König et al. (2019) [4] und für die Obergrenze auf eine prospektive Untersuchung von Vill et al. (2021) [3]. Nach einer aktuellen Publikation zum flächendeckend eingeführten Neugeborenencreening auf SMA in Deutschland mit einer Teilnahmerate in Höhe von 99 % [8] bewegt sich der Anteil mit SMA je 100 000 Lebendgeborene mit bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens ( $11,7 * 0,96 = 11,23$ ) innerhalb der vom pU veranschlagten Spanne (8,3–13,7).

## Zu Schritt 2: Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Anzahl der SMN2-Genkopien

Für die Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Anzahl der SMN2-Genkopien verweist der pU ebenfalls auf die Publikation von Vill et al. (2021) [3]. Anhand der oben erwähnten aktuelleren Publikation des Neugeborenen Screenings [8] lassen sich leicht abweichende Anteile berechnen (bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens: 77,1 %, 4 Kopien des SMN2-Gens: 22,9 %). Die Bestimmung der Kopienzahl des SMN2-Gens ist allerdings nicht standardisiert und kann zusätzlich bei Wiederholung ggf. zu anderen Ergebnissen führen, sodass sich innerhalb der Fragestellungen Verschiebungen ergeben können [3].

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter Annahme eines konstanten Anteils der Fälle mit SMA an der Zahl der Lebendgeburten prognostiziert der pU demografiebedingt einen geringfügigen Rückgang der Größe der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils) auf 62 bis 102 Patientinnen und Patienten im Jahr 2028.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Risdiplam	Patientinnen und Patienten mit einer SMA und einem Alter von unter 2 Monaten	57–94 <sup>a</sup>	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 1)	38–62 <sup>b</sup>	
	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 (Fragestellung 2)		
	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3)	19–32 <sup>c</sup>	

a. Angabe des pU

b. Angabe des pU zu Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens, unabhängig von einer Symptomatik. Diese Population besteht aus Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 1 und 2.

c. Angabe des pU zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass es sich dabei regelhaft um präsymptomatische Patientinnen und Patienten handelt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron



## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 1) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 (Fragestellung 2):
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3):
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird laut G-BA 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 SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. Ferner erscheint laut G-BA bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens ein beobachtendes Abwarten als adäquate Umsetzung von BSC.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Der pU macht für alle Wirkstoffe ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten für das 1. Behandlungsjahr. Er begründet dieses Vorgehen mit dem Lebensalter der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (unter 2 Monaten). Dies ist plausibel.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Für alle Wirkstoffe betrachtet der pU die Kosten bei einer Behandlung über das gesamte 1. Jahr. Wird ausschließlich der Zeitraum betrachtet, in dem die Patientinnen und Patienten zur Zielpopulation zählen (Geburt bis unter 2 Monaten), so sind – mit Ausnahme von Onasemnogen-Abeparvovec (siehe unten) – entsprechend niedrigere Kosten zu veranschlagen.

Für Risdiplam geht der pU von einer 1-mal täglichen Gabe aus. Für Onasemnogen-Abeparvovec geht der pU von einer 1-maligen Gabe aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Risdiplam und Onasemnogen-Abeparvovec sind plausibel und entsprechen den Fachinformationen [1,9].

Für Nusinersen setzt der pU eine Anzahl von 6,5 Behandlungen im 1. Jahr an. Es sind jedoch weniger Behandlungen anzusetzen, da die 4. Behandlung an Tag 63 erfolgt und alle folgenden jeweils 4 Monate nach der vorigen [10], sodass die 6. Behandlung auf Tag 306 fällt und die nächste Behandlung erst im 2. Jahr erfolgt.

## **II 2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Risdiplam richtet sich gemäß Fachinformation [1] nach Alter und Körpergewicht, während der Verbrauch von Onasemnogen-Abeparvovec sich an dem Körpergewicht orientiert [9].

Für Risdiplam legt der pU zur Berechnung der Dosierung das durchschnittliche Körpergewicht eines unter 1-jährigen Säuglings (7,6 kg) gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [11] zugrunde. Der pU setzt basierend auf einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,19 mg/kg Körpergewicht im 1. Behandlungsjahr einen Verbrauch von 1,44 mg pro Tag und Patientin bzw. Patient an. Gemäß Fachinformation [1] muss bei der Berechnung des Dosierungsvolumens die Graduierung der Applikationshilfe berücksichtigt werden und das Dosierungsvolumen auf die am nächsten liegende Graduierung der ausgewählten Applikationshilfe gerundet werden. Unter Berücksichtigung der Rundung auf die nächstliegende Graduierung ergibt sich ein geringerer Verbrauch.

Onasemnogen-Abeparvovec wird gewichtsabhängig mit einer Dosis von nominal  $1,1 \times 10^{14}$  Vektorgenomen(vg)/kg verabreicht [9]. Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den in der Fachinformation [9] empfohlenen Dosierungen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg und 21,0 kg. Allerdings hat der pU hier – anders als bei Risdiplam – nicht das durchschnittliche Körpergewicht eines unter 1-jährigen Säuglings zugrunde gelegt. Dies hat jedoch für die weitere Kostenberechnung keine Auswirkungen, da die Kosten von Onasemnogen-Abeparvovec unabhängig vom Verbrauch sind.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nusinersen (12 mg) pro Gabe entsprechen der Fachinformation [10].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Risdiplam, Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 wieder.

Der pU gibt an, dass Onasemnogen-Abeparvovec ausschließlich als Klinikpackung vertrieben wird. Dementsprechend unterliegt der Wirkstoff nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V an. Die vom pU veranschlagten Kosten ergeben sich aus dem in der Lauer-Taxe gelisteten Klinikeinkaufspreis sowie 19 % Mehrwertsteuer. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

#### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Risdiplam gibt der pU an, dass keine regelhaften zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Dies ist plausibel. Gemäß Fachinformation [1] muss Risdiplam vor der Abgabe von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert werden. Der pU weist in diesem Zusammenhang auf eine Vereinbarung zwischen einzelnen Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband zur Vergütung der Rekonstitution von Risdiplam hin, wofür zusätzliche Kosten in Höhe von 22 € pro Flasche anfallen können [12].

Für Nusinersen gibt der pU u. a. mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Nusinersen aus dem Jahr 2021 [13] an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht quantifizierbar sind. In den Tragenden Gründen wird darauf hingewiesen, dass bei Anwendung des Arzneimittels durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Es bestehe zum Zeitpunkt des Beschlusses jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für die Anwendung eines Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind. Dies ist plausibel.

Für Onasemnogen-Abeparvovec gibt der pU an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ebenfalls nicht quantifizierbar sind. So führt er beispielsweise eine Messung des Troponin-I-Spiegels vor der Anwendung und eine Überwachung des Troponin-I-Spiegels im Anschluss an die Gabe für mindestens 3 Monate auf, weist aber darauf hin, dass für den immunologischen Nachweis von Troponin-I im EBM-Katalog nur eine EBM-Nummer für die Abrechnung bei vorliegender klinischer Symptomatik vorliegt. Auch führt er die AAV9-Antikörpertestung vor Anwendung auf, geht dann aber nicht auf die zugehörigen Kosten ein. Den Tragenden Gründen zum Beschluss von Onasemnogen-Abeparvovec aus dem Jahr 2021 [14] ist zu entnehmen, dass auch hier für den Test noch keine Abrechnungsnummer im EBM-Katalog vorliegt, aber AAV-Testungen allgemein über die Ziffer 32641 „Ähnliche Untersuchungen unter Angabe der Antikörperspezifität“ abgerechnet werden können bzw. dass der Hersteller die AAV-Testung zum Zeitpunkt des Beschlusses frei zur Verfügung gestellt hat. Zudem gibt der pU an, dass eine Begleitmedikation mit einem Kortikosteroid erforderlich sei, die entstehenden Kosten jedoch patientenindividuell unterschiedlich seien. Dies ist plausibel, jedoch sind der Fachinformation [9] noch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu entnehmen, wie beispielsweise die Überprüfung der Leberfunktion und Thrombozytenzahl.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Risdiplam Arzneimittelkosten in Höhe von 73 231,41 €. Sie sind aufgrund der vernachlässigten Rundung des Dosierungsvolumens (siehe Abschnitt II 2.2) überschätzt. Es könnten zusätzlich Kosten für die Rekonstituierung anfallen.

Für Nusinersen ermittelt der pU Arzneimittelkosten in Höhe von 514 609,29 € für das 1. Behandlungsjahr, die eine Überschätzung darstellen, da weniger Behandlungen anfallen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.1). Für Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt er Arzneimittelkosten in Höhe von 1 660 050 €. Diese Angabe ist plausibel. Für beide Therapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die in den vom pU angegebenen Kosten nicht enthalten sind.

Im Rahmen einer stationären Gabe von Risdiplam, Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec können abweichende Kosten entstehen.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Risdiplam	Patientinnen und Patienten unter 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder mit einer SMA und 1 bis 4 Kopien des SMN2-Gens	73 231,41	0	0	73 231,41 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der vernachlässigten Rundung des Dosierungsvolumens überschätzt. Es könnten zusätzlich Kosten für die Rekonstituierung anfallen. Im Rahmen einer stationären Gabe von Risdiplam können abweichende Kosten entstehen.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	präsymptomatisch, mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 1), sowie					Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen ist überschätzt. Für Onasemnogen-Abeparvovec ist die Angabe plausibel. Für beide Therapien entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die in den vom pU angegebenen Kosten nicht enthalten sind. Im Rahmen einer stationären Gabe von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec können abweichende Kosten entstehen.
Nusinersen	symptomatisch, mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 (Fragestellung 2)	514 609,29	0 <sup>c</sup>	0	514 609,29	
Onasemnogen-Abeparvovec		1 660 050,00	0 <sup>c</sup>	0	k. A. <sup>d</sup>	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	präsymptomatisch, mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3)					Die Angabe des pU zu den Kosten für BSC ist plausibel.
Nusinersen		514 609,29	0 <sup>c</sup>	0	514 609,29	
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich auf eine Behandlung über das gesamte 1. Jahr.</p> <p>b. Basierend auf den Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe). Davon abweichend gibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) Jahrestherapiekosten in Höhe von 72 231,41 € an.</p> <p>c. Basierend auf Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5). Davon abweichend gibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.4) an, die Kosten seien nicht quantifizierbar.</p> <p>d. Dem pU zufolge stellen die Arzneimittelkosten in Höhe von 1 660 050,00 € 1-malige Kosten dar, sodass er auf die Darstellung von Jahrestherapiekosten verzichtet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass aufgrund der Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen nicht alle Patientinnen und Patienten Risdiplam erhalten werden. Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nimmt der pU nicht vor. Zudem gibt er korrekt an, dass eine Therapie mit Risdiplam gemäß Fachinformation [1] bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist.

### II 3 Literatur

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

1. Roche. Fachinformation Evrysdi. 2023.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 2019.
3. Vill K, Schwartz O, Blaschek A et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 153. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>.
4. König K, Pechmann A, Thiele S et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 152. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1125-2>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV); Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
6. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland 2022 [online]. 2022. URL: <https://gdk.gdi-de.org/geonetwork/srv/api/records/30303031-3234-4031-312d-303034300000>.
7. Statistisches Bundesamt. Geburtenrückgang setzt sich im Jahr 2023 fort [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/geburten-aktuell.html>.
8. Muller-Felber W, Blaschek A, Schwartz O et al. Newbornscreening SMA – From Pilot Project to Nationwide Screening in Germany. Journal of Neuromuscular Diseases 2023; 10(1): 55–65. <https://dx.doi.org/10.3233/JND-221577>.
9. Novartis. Fachinformation Zolgensma. 2023.
10. Biogen. Fachinformation Spinraza. 2022.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=71744626&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=71744626&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)

12. Verband der Ersatzkassen. 1. Ergänzungsvereinbarung vom 1. Januar 2022 zum Arzneiversorgungsvertrag (Stand 1. März 2021) zwischen den nachfolgend benannten Ersatzkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V [online]. 2022. URL: [https://www.vdek.com/vertragspartner/apotheken/arzneiversorgungsvertrag/\\_jcr\\_content/par/download\\_1216648527/file.res/2022\\_01\\_01\\_Ergaenzungsvereinbarung\\_final.pdf](https://www.vdek.com/vertragspartner/apotheken/arzneiversorgungsvertrag/_jcr_content/par/download_1216648527/file.res/2022_01_01_Ergaenzungsvereinbarung_final.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#beschluesse>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogen Apeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. 2020.