

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival-of-Motor-Neuron(SMN)2-Gens.

Die SMA ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Phänotyp, der von milder bis sehr schwerer Ausprägung reicht. Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge der Einführung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine immer wichtiger werdende Patientenpopulation ab. Daher ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit	
1	SMA Typ 1	Nusinersen
2	SMA Typ 2	
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{b, c}
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit	
4a	1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen
4b	4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. gemäß Hinweis des G-BA ist für Patientinnen und Patienten mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), 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 sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten 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; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>		

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

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3
- Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Für die Fragestellung 1 und die Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung des G-BA.

Für die Fragestellung 3 weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht nicht der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Obwohl präsymptomatische Patientinnen und Patienten von der Zulassung von Risdiplam umfasst sind, bearbeitet der pU Fragestellung 4 in seinem Dossier nicht und benennt auch keine

zweckmäßige Vergleichstherapie. Insgesamt ergeben sich aus der fehlenden Berücksichtigung der Fragestellung 4 durch den pU jedoch keine Konsequenzen, da für diese Patientenpopulation aktuell noch keine Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der aktuellen zweckmäßigen 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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1

Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von Risdiplam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Der pU legt deshalb einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der pU schließt auf der Risdiplamseite die 1-armige Studie BP39056 (nachfolgend als Studie FIREFISH bezeichnet) und auf der Nusinersenseite den Nusinersenarm der RCT CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) zum Vergleich von Nusinersen und einer Scheinintervention ein.

Der pU stellt auf Basis einzelner Arme verschiedener Studien zum einen eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator und zum anderen einen nicht adjustierten Vergleich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, vom pU als „naiver“ Vergleich bezeichnet, dar. Den „naiven“ Vergleich zieht der pU aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Studie FIREFISH

Die Studie FIREFISH ist eine 1-armige Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA mit Risdiplam. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studieneinschluss ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn zwischen 28 Tagen und ≤ 3 Monate und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1. Neben der oralen Behandlung mit Risdiplam erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Die Studie besteht aus 2 Teilen, wovon sich Teil 1 wiederum in 2 Kohorten aufteilt. Teil 1 Kohorte 1 ist eine explorative Studie zur Dosisfindung (n = 4) und für die Nutzenbewertung wegen von der Fachinformation stark abweichender Dosierung nicht relevant. In der vorliegenden Bewertung werden die Patientinnen und Patienten aus Teil 1 Kohorte 2 (n = 17) und Teil 2 (n = 41) betrachtet.

Studie ENDEAR

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine doppelblinde RCT. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate sowie 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen.

Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm (N = 81) relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen teilweise nicht beurteilbar

Obgleich verschiedene vorliegende Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR wie das Alter bei 1. Dosis, die Krankheitsdauer oder die motorische Funktion zu Studienbeginn hinreichend vergleichbar sind, ist für andere Charakteristika ein Vergleich der Studienpopulationen aufgrund fehlender Angaben nicht möglich. Dies betrifft insbesondere Angaben zur Beatmung und zur respiratorischen Symptomatik. Die fehlenden Angaben sind vor dem Hintergrund der deutlich unterschiedlichen Ausschlusskriterien bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik kritisch. Insgesamt ist auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Dies hat insbesondere Einfluss auf die Interpretation der Endpunkte zur Beatmung im vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien.

Ergebnisse

Es werden ausschließlich die Ergebnisse des vom pU vorgelegten „naiven“ Vergleichs für die Endpunkte betrachtet, für die unter der Voraussetzung vergleichbarer Operationalisierungen deutliche Effekte vorliegen.

Auf eine Bewertung einzelner Verzerrungsaspekte für die beiden Studien bzw. die dargestellten Endpunkte wird verzichtet, da es sich bei den vorliegenden Daten um die Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien handelt. Auf Basis der vorgelegten Daten können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis des „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung und Einzelkomponente dauerhafte Beatmung

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich auf Basis des „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen. Aus der Betrachtung der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und dessen Einzelkomponenten wird deutlich, dass der Effekt maßgeblich durch den Endpunkt dauerhafte Beatmung hervorgerufen wird.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

Da keine direkt vergleichende Studie mit Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 vorliegt, prüft der pU die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Ausgehend von der Studie SUNFISH mit Risdiplam sucht der pU nach Studien mit Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2, die mit Nusinersen behandelt wurden, um die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs über den Brückenkompatorator BSC (bzw. Placebo) zu überprüfen. Über die Studienregisterrecherche identifiziert der pU die Studien CHERISH und EMBRACE. In beiden Studien ist jedoch die jeweils eingeschlossene Population – insbesondere aufgrund des Alters – nicht mit der Population in der Studie SUNFISH mit Risdiplam vergleichbar, sodass basierend auf den identifizierten Studien ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 nicht möglich ist.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

Der pU zieht in seinem Dossier die randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie SUNFISH zum Vergleich von Risdiplam mit Placebo heran. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Armen supportive Maßnahmen. Es wurden nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer SMA vom Typ 2 oder 3 im Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening eingeschlossen. Für die Fragestellung 3 relevant ist die Teilpopulation mit SMA vom Typ 3. Im Risdiplamarm sind das 36 Patientinnen und Patienten und im Placeboarm 16 Patientinnen und Patienten.

Die Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC abzuleiten, da in der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Zwar werden die in der Studie vorgenommenen supportiven medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet. Allerdings bildet eine Single-Komparator-Studie im vorliegenden Fall die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht ab, da davon auszugehen ist, dass Nusinersen für einen relevanten Anteil der in der Studie (bzw. relevanten

Teilpopulation) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine zugelassene und damit grundsätzlich geeignete Therapieoption gewesen wäre.

Dennoch werden die Ergebnisse der primären Analyse nach 12 Monaten randomisierter Behandlung der Studie SUNFISH für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird basierend auf diesen Daten jedoch nicht abgeleitet.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNFISH als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS]), Grob- und Feinmotorik (Motor Function Measure – 32 Items [MFM-32]), Motorische Funktion der oberen Extremitäten (Upper Limb Module Test, revised version [RULM]), Motorische Funktionsfähigkeit (Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded [HFMSE]), Abbruch wegen UEs sowie dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) als niedrig eingestuft. Bei der Erfassung der SUEs wurden in relevantem Umfang Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können, miterhoben. Daher sind die Ergebnisse nicht interpretierbar und es wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Grob- und Feinmotorik (MFM-32) und Motorische Funktionsfähigkeit (HFMSE)

Für die mittlere Veränderung des Endpunkts Grob- und Feinmotorik, gemessen über das Instrument MFM-32, sowie die motorische Funktionsfähigkeit, gemessen über den HFMSE, zeigt sich in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)

Für die mittlere Veränderung des Endpunkts Motorische Funktion der oberen Extremitäten gemessen über das Instrument RULM zeigt sich in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die VAS wurde nur von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre ausgefüllt. Für die mittlere Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand gemessen über die VAS des EQ-5D zeigt sich in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SUNFISH nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu SUEs sind nicht interpretierbar, da bei der Erfassung der SUEs auch Ereignisse miterhoben wurden, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

Abbruch wegen UEs

In der Teilpopulation mit SMA Typ 3 traten bis zu Monat 12 keine Abbrüche wegen UEs auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Es zeigt sich für das spezifische UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Risdiplam + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU berücksichtigt die Fragestellung der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA mit 1 bis 4 SMN2-Genkopien in seinem Dossier nicht.

Da aktuell keine Ergebnisse für präsymptomatische Patientinnen und Patienten aus einer klinischen Studie vorliegen, hat die fehlende Berücksichtigung dieser Fragestellung 4 durch den pU für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1

Auf Basis des vom pU vorgelegten „naiven“ Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt sich für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung ein deutlicher statistisch

signifikanter Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Der Effekt wird maßgeblich durch die Ereignisse der dauerhaften Beatmung hervorgerufen. In der vorliegenden Situation unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Ausschlusskriterien der Studie FIREFISH bezüglich der Beatmung zu Studienbeginn und der Krankheitsgeschichte zur respiratorischen Symptomatik (z. B. Pneumonien) Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose umfänglicher ausschließen als die Ausschlusskriterien der Studie ENDEAR. Somit ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Die vorliegenden Patientencharakteristika können diese Unsicherheit nicht ausräumen.

Die vorgelegten Daten sind aus den beschriebenen Gründen nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.

In der vorliegenden Situation wird darüber hinaus die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen als für die Patientin bzw. den Patienten spürbarer Vorteil gewertet. Risdiplam wird täglich oral gegeben, Nusinersen muss dagegen in regelmäßigen Abständen mehrmals pro Jahr intrathekal verabreicht werden. Der Vorteil der oralen Gabe von Risdiplam wird damit durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe von Nusinersen assoziierten Morbidität begründet.

In der Gesamtschau ergibt sich daher unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der vorliegenden Datenkonstellation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risdiplam für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risdiplam für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit präsymptomatischer SMA keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risdiplam für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^b
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		
4a	1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
4b	4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Ergebnisse des vorgelegten Vergleichs unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien legen nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist. Der Zusatznutzen von Risdiplam ergibt sich in der vorliegenden Situation durch dessen orale Applikationsform bei einer gleichzeitig hohen Wahrscheinlichkeit einer mit der intrathekalen Gabe von Nusinersen assoziierten Morbidität. Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien vor.</p> <p>c. Gemäß Hinweis des G-BA ist für Patientinnen und Patienten mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), 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 sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. Bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten 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; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.