



IQWiG-Berichte – Nr. 1166

**Risdiplom  
(spinale Muskelatrophie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-50  
Version: 1.0  
Stand: 29.07.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

30.04.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-50

## **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**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

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.

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

- Susanne Haag
- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Dominik Schierbaum
- Sybille Sturtz
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Risdiplom, Muskelatrophie – Spinale, Nutzenbewertung, NCT02908685, NCT02913482, NCT02193074

**Keywords:** Risdiplom, Muscular Atrophy - Spinal, Benefit Assessment, NCT02908685, NCT02913482, NCT02193074

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1</b> .....	<b>13</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien .....	16
2.3.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	30
2.3.3.1 Betrachtete Endpunkte .....	30
2.3.3.2 Ergebnisse .....	33
2.3.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	35
2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	36
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2</b> .....	<b>37</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	37
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	39
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	39
<b>2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3</b> .....	<b>40</b>
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.5.1.1 Vom pU eingeschlossene Studie.....	40
2.5.1.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie.....	41
2.5.2 Ergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie.....	54
2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte.....	54
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial .....	58
2.5.2.3 Ergebnisse .....	59
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	63
2.5.2.5 Zusammenfassung .....	64
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	64

<b>2.6 Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten</b> .....	64
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	64
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	65
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	65
<b>2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	65
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	67
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	67
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	67
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	67
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	74
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	74
3.2.1 Behandlungsdauer .....	75
3.2.2 Verbrauch .....	75
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	75
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	76
3.2.6 Versorgungsanteile .....	76
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	77
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	77
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	77
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	78
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	79
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	80
<b>5 Literatur</b> .....	82
<b>Anhang A Suchstrategien</b> .....	90
<b>Anhang B Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien (Fragestellung 1)</b> .....	92
<b>B.1 Ergebnisse MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator</b> .....	92
<b>B.2 Kaplan-Meier-Kurven</b> .....	93
<b>Anhang C Studie SUNFISH (Fragestellung 3)</b> .....	95
<b>C.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen</b> .....	95
<b>C.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b> .....	98

**Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ..... 99**

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam .....	4
Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam .....	12
Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der Studien FIREFISH und ENDEAR – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	26
Tabelle 9: Ausschlusskriterien zur respiratorischer Symptomatik und Beatmungssituation der Studien FIREFISH und ENDEAR .....	29
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Vergleich einzelner Armer verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	31
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (nicht adjustiert): Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	34
Tabelle 12: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam vs. BSC.....	40
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3).....	42
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	44
Tabelle 15: Angaben zu den in der Studie SUNFISH begleitend eingesetzten Maßnahmen (≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 2 und 3 [nicht gehfähig])... 48	48
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	51
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3).....	53
Tabelle 18: Matrix der Endpunkte, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	55
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3).....	59
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	60

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	61
Tabelle 22: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	66
Tabelle 23: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	77
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	78
Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	79
Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität und Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator): Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	92
Tabelle 27: Häufige UEs, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	96
Tabelle 28: Häufige SUEs, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3).....	97
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	97
Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidity, dichotom), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) .....	98

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Design der Studie SUNFISH (Teil 2) .....	46
Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1 .....	93
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1 .....	93
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1 .....	94

### 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
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MFM-32	Motor Function Measure – 32 Items
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RULM	Upper Limb Module Test (revised version)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMAIS	SMA Independence Scale
SMN	Survival of Motor Neuron
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

### 1.1 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 30.04.2021 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch schriftlich angezeigt, dass direkt nach Marktzugang unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll [1].

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.

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.

## 1.2 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)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [3]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **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 <sup>a</sup>
	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 <sup>b, c</sup>
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 <sup>b, c</sup>
<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  $\leq 7$  Monate, einem Alter bei Symptombeginn zwischen 28 Tagen und  $\leq 3$  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  $\leq 7$  Monate, einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  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  $\geq 12$  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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC <sup>c, d</sup>	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 <sup>c, d</sup>	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.

## 2.2 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 [4-6]. 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 [7-10]. Daher ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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 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 <sup>b, c</sup>
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 <sup>b, c</sup>

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 [11]), 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.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron

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. Diese wurde am 27.04.2021 aktualisiert und umfasst eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC [12].

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. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung erfolgte kurz vor Beginn der Dossierbewertung (am 27.04.2021 [12]). 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 (siehe Abschnitt 2.6).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Fragestellungen gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt [12].

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.

## **2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risdiplam (Stand zum 15.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Risdiplam (letzte Suche am 15.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Risdiplam (letzte Suche am 04.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU legt deshalb einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der pU schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 auf der Risdiplamseite die 1-armige Studie BP39056 (nachfolgend als Studie FIREFISH bezeichnet) und auf der Nusinersenseite die RCT CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) zum Vergleich von Nusinersen und einer Scheinintervention ein. Die Studie ENDEAR ist bereits aus der Nutzenbewertung von Nusinersen bekannt [13]. Die Verlängerungsstudie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) [14,15] zur Studie ENDEAR (SHINE-ENDEAR) berücksichtigt der pU in seiner Bewertung nicht (siehe unten).

### **Nicht berücksichtigte Studien mit Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1**

Auf Basis seiner Recherche identifiziert der pU über die Studien FIREFISH und ENDEAR hinaus für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 zu Nusinersen zusätzlich die RCT 232SM202 (nachfolgend als Studie EMBRACE bezeichnet) [16,17] zum Vergleich von Nusinersen mit einer Scheinintervention sowie die 1-armige Studie CS3A [18-20] und zu Risdiplam die 1-armige Studie BP39054 (nachfolgend als Studie JEWELFISH bezeichnet) [21-23]. Diese Studien berücksichtigt der pU allerdings nicht im Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht und wird nachfolgend begründet.

#### ***Studie EMBRACE***

Der pU schließt die Studie EMBRACE (zur ausführlichen Beschreibung der Studie siehe Nutzenbewertung von Nusinersen [13]) auf der Nusinersenseite mit der Begründung aus, dass die Population nicht mit der Population der Studie FIREFISH übereinstimme. In die Studie

FIREFISH wurden Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien, einem Alter bei Studieneinschluss  $\leq 7$  Monaten und einem Alter bei Symptombeginn von  $\leq 3$  Monaten eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.2). In der Studie EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit 2 oder 3 SMN2-Genkopien untersucht. Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien mussten entweder, wenn sie bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate alt waren, zu Studienbeginn  $> 7$  Monate alt sein, oder bei Symptombeginn  $> 6$  Monate alt sein. Somit ist die Teilpopulation der Studie EMBRACE mit 2 SMN2-Genkopien aufgrund des höheren Alters bei Studien- bzw. Symptombeginn nicht mit der Population der Studie FIREFISH vergleichbar. Der Ausschluss der Studie für den Vergleich einzelner Arme ist sachgerecht.

### ***Studie CS3A***

Als Grund für den Ausschluss der Studie CS3A auf der Nusinersenseite gibt der pU an, dass das Dosierungsschema nicht dem in der Fachinformation zu Nusinersen entspräche [24]. In die Studie wurden 21 Patientinnen und Patienten mit einem Alter bei Studienbeginn von  $\leq 7$  Monaten und einem Alter bei Symptombeginn zwischen 3 Wochen und 6 Monaten eingeschlossen. 20 Patientinnen und Patienten wurden mit Nusinersen behandelt. Die Studienpopulation bildet somit Patientinnen und Patienten mit einer SMA Typ 1 ab. Alle Patientinnen und Patienten erhielten 3 Aufsättigungsdosen an den Tagen 1, 15 und 85 gefolgt von 1 Erhaltungsdosis am Tag 253 (also 5,5 Monate nach der letzten Dosis) und dann folgenden Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Monaten. Gemäß Fachinformation werden dagegen 4 Aufsättigungsdosen an den Tagen 0, 14, 28 und 63 gefolgt von Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Monaten gegeben. Aufgrund des von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschemas zu Beginn der Behandlung ist eine Nichtberücksichtigung der Studie für den Vergleich einzelner Arme nachvollziehbar. Bei 4 Patientinnen und Patienten weicht über die Argumentation des pU zum von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschemas hinaus auch die eingesetzte Aufsättigungsdosis ab (6 mg statt 12 mg). Insgesamt ist jedoch die Abweichung von der Fachinformation nicht so gravierend, als dass nicht auch eine Berücksichtigung der Studie CS3A in der vorliegenden Situation nachvollziehbar gewesen wäre.

### ***Studie JEWELFISH***

Die Studie JEWELFISH ist eine 1-armige Studie zu Risdiplam, in die Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1, 2 oder 3 eingeschlossen wurden, die zuvor bereits mit einem Spleißmodifikator, Nusinersen, Olesoxime oder Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden. Der pU schließt die Studie JEWELFISH für den Vergleich einzelner Arme aus, da nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten, dagegen in der Studie ENDEAR auf der Vergleichsseite nur nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Der Ausschluss der Studie ist sachgerecht.

Die vom pU im Dossier ergänzend dargestellten Ergebnisse zu Schadenendpunkten werden nicht berücksichtigt, da keine vergleichenden Daten zu dieser vorbehandelten Patientenpopulation vorliegen.

### Studie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden mit Nusinersen behandelt. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – 1 von 5 Gruppen zugeordnet. Für die vorliegende Fragestellung 1 ist nur die Gruppe der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR aufgenommen wurden (SHINE-ENDEAR), da dieser Teil der Studie Langzeitdaten der mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten der Studie ENDEAR liefert. Die Langzeitdaten der Studie SHINE-ENDEAR wurden im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Nusinersen (Dossier Modul 4 A.4) am 01.03.2021 veröffentlicht [25]. Somit sind Langzeitdaten zu Nusinersen publiziert, wurden im vorliegenden Dossier aber nicht berücksichtigt. Die letzte Suche des pU im vorliegenden Verfahren zu Risdiplam fand allerdings am 15.02.2021 und damit vor Veröffentlichung des Dossiers zu Nusinersen aus dem Jahr 2020 statt. Der pU verwendet für seine Nutzenbewertung das Dossier der Erstbewertung von Nusinersen aus dem Jahr 2017 [26], in dem keine Ergebnisse zur Studie SHINE vorliegen. Da die letzte Suche des pU entsprechend den gesetzlichen Vorgaben nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt stattfand, bleibt die fehlende Berücksichtigung ohne Konsequenz.

### 2.3.2 Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien

Tabelle 5 zeigt den Studienpool des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereinträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Studie mit Risdiplam</b>						
BP39056 (FIREFISH <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [27]	ja [28,29]	ja [30,31]
<b>Studie mit Nusinersen</b>						
CS3B (ENDEAR <sup>d</sup> )	nein	nein	ja	nein	ja [32,33]	ja [13,25,34,35]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU legt für Fragestellung 1 einen Vergleich einzelner Arme aus der Studie FIREFISH mit Risdiplam und dem Nusinersenarm der Studie ENDEAR vor.

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.

Die vom pU vorgelegte MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator ist grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [36]. Darüber hinaus sind bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden [37]. Die MAIC-Analyse berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Davon unbenommen legt der pU in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht auszuschließen ist.

In der vorliegenden Datensituation wird der „naive“ Vergleich betrachtet. Die Ergebnisse unter Verwendung der MAIC-Methode werden ergänzend in Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien FIREFISH und ENDEAR.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien FIREFISH und ENDEAR – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Risdiplam</b>						
FIREFISH	offen, 1-armig (Teil 1: Dosisfindung, Teil 2: Wirksamkeit und Verträglichkeit) <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn klinischer Anzeichen oder Symptome ab einem Alter von 28 Tagen bis ≤ 3 Monaten<sup>c</sup></li> <li>▪ einem Alter zwischen 1 Monat (28 Tage) und ≤ 7 Monaten (210 Tage) bei Studieneinschluss</li> <li>▪ 2 SMN2-Genkopien</li> </ul>	<u>Teil 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risdiplam + BSC (N = 21) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Kohorte 1 (N = 4)<sup>d</sup></li> <li>▫ Kohorte 2 (N = 17)</li> </ul> </li> </ul> <u>Teil 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risdiplam + BSC (N = 41)</li> </ul> davon für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien herangezogene Population: Teil 1 Kohorte 2 + Teil 2 (n = 58)	Screening: 30 Tage Behandlung: 24 Monate, gefolgt von offener Extensionsphase von maximal 3 Jahren <sup>e</sup> Nachbeobachtung: 30 Tage	<u>Teil 1:</u> 7 Zentren in: Belgien, Frankreich, Italien, Schweiz und USA 12/2016–laufend <sup>f</sup> Datenschnitte (geplante Analysen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 27.02.2019 (1 Jahr<sup>g</sup>)</li> <li>▪ 14.11. 2019 (Sicherheit)</li> <li>▪ 03.03.2020 (2 Jahre<sup>g</sup>)</li> </ul> <u>Teil 2:</u> 14 Zentren in: Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kroatien, Polen, Russland, Türkei, Ukraine und USA 03/2018–laufend <sup>f</sup> Datenschnitte (geplante Interimsanalysen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 14.11.2019 (1 Jahr<sup>g</sup>)</li> <li>▪ 12.11.2020 (2 Jahre<sup>g</sup>)</li> </ul>	<u>Teil 1:</u> Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und Dosisfindung für Teil 2 der Studie <u>Teil 2<sup>h</sup>:</u> primär: BSID-III Responder nach 12 Monaten („Sitzen ohne Unterstützung“) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs
<b>Studie mit Nusinersen</b>						
ENDEAR	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einem Alter ≤ 7 Monate (210 Tage) zum Studienbeginn</li> <li>▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monate<sup>i</sup></li> <li>▪ 2 SMN2-Genkopien</li> </ul>	Nusinersen + BSC (N = 81) <sup>j</sup> Scheinintervention + BSC (N = 41) <sup>k</sup>	Studienbeginn: ≤ 21 Tage Behandlung: geplant 10 Monate (bis Tag 302) <sup>l</sup> Nachbeobachtung: geplant 3 Monate (bis Tag 394) <sup>l, m, n</sup>	31 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA geplant: 07/2014–07/2017 <sup>l</sup> Interimsanalyse: 15.06.2016 finaler Datenschnitt: 16.12.2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der HINE-Subskala 2-Responder</li> <li>▪ Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung</li> </ul> sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien FIREFISH und ENDEAR – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Es handelt sich um eine 2-teilige Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Risdiplam. Die Studie besteht aus einem exploratorischen Dosisfindungs-Teil mit steigender Dosierung (Teil 1) und einem konfirmatorischen Teil (Teil 2), der nach Auswahl der Dosis in Teil 1 beginnt. Patientinnen und Patienten aus Teil 1 gingen nicht in Teil 2 der Studie über.</p> <p>c. Anzeichen oder Symptome (d. h. Hypotonie, fehlende tiefe Sehnenreflexe und / oder Faszikulation der Zunge) mit Beginn ab einem Alter von 28 Tagen, aber vor dem Alter von <math>\leq 3</math> Monaten, und unfähig selbstständig zu sitzen zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>d. Kohorte 1 ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Nach Abschluss der 3-jährigen offenen Extensionsphase konnten die Patientinnen und Patienten die Behandlung bis zum Studienende fortsetzen (bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Risdiplam im jeweiligen Mitgliedsland).</p> <p>f. geplantes Studienende 11/2023</p> <p>g. nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten</p> <p>h. Die aufgeführten Endpunkte bzw. Endpunktkategorien wurden auch in Teil 1 der Studie erhoben.</p> <p>i. Patientinnen und Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt wurden ausgeschlossen.</p> <p>j. 1 Patientin oder 1 Patient erhielt aufgrund des Rückzugs der Einwilligungserklärung keine Studienmedikation</p> <p>k. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>l. Die Studie wurde aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises der präspezifizierten Interimsanalyse frühzeitig beendet. Es ergibt sich eine patientenindividuelle Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer umfasst 280 Tage für den Nusinersenarm und 187 Tage für den Scheininterventionsarm.</p> <p>m. Die Nachbeobachtung begann nach der letzten Gabe von Nusinersen bzw. der Scheinintervention an Tag 302 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.</p> <p>n. Nach dem letzten Studienbesuch oder im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf den Daten der geplanten Interimsanalyse konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen</p> <p>BSC: Best supportive Care; BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
<b>Studie mit Risdiplam</b>	
FIREFISH	<p>Risdiplam, 1-mal/Tag oral<sup>a</sup> + BSC</p> <p><u>Teil 1 Kohorte 1</u> (explorative Dosisfindung mit steigender Dosierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ziel-AUC<sub>0-24h,ss</sub> 700 ng*h/ml: beginnend mit 0,00106 mg/kg</li> </ul> <p><u>Teil 1 Kohorte 2, Teil 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis basierend auf Teil 1 Kohorte 1 mit Ziel- AUC<sub>0-24h,ss</sub> 2000 ng*h/ml<sup>b</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Säuglinge &gt; 1 Monat und &lt; 3 Monate alt zu Studieneinschluss: 0,04 mg/kg</li> <li>▫ Säuglinge ≥ 3 Monate und &lt; 5 Monate alt zu Studieneinschluss: 0,08 mg/kg</li> <li>▫ Säuglinge ≥ 5 Monate alt zu Studieneinschluss: 0,2 mg/kg</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <p>Dosisanpassungen waren unter Berücksichtigung der angestrebten Zieleexposition von AUC<sub>0-24h,ss</sub> 700 ng*h/ml bzw. AUC<sub>0-24h,ss</sub> ≤ 2000 ng*h/ml erlaubt.</p> <hr/> <p><b>Vorbehandlung<sup>c</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ medizinische Versorgung entspricht nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes den lokal akzeptierten Behandlungsstandards</li> <li>▫ adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Medikation, die die Patientinnen und Patienten 30 Tage von dem Screening bis zum Follow-up-Besuch erhielten, z. B. Impfungen, verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel<sup>d</sup>, pflanzliche Mittel, Diätetika und nicht medikamentöse Maßnahmen (z. B. individuelle Psychotherapie, kognitive Verhaltenstherapie, Physiotherapie und Rehabilitationstherapie)</li> <li>▪ die Durchführung von Physiotherapie, Ergotherapie oder anderen Bewegungstherapien wurde begrüßt, aber die Frequenz sollte über den Studienverlauf nicht verändert werden</li> <li>▪ zur Behandlung chronischer Erkrankungen sollten die Patientinnen und Patienten 6 Wochen vor dem Screening und im Studienverlauf ein stabiles Therapieregime erhalten</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ begleitende oder vorherige Verabreichung eines SMN2-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines SMN2-Spleißmodifikators (z. B. Nusinersen) oder einer Gentherapie sowie jegliche vorherige Zelltherapie</li> <li>▪ innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss Aufnahme einer Therapie mit oral applizierten β<sub>2</sub>-adrenergen Agonisten (z. B. Salbutamol)</li> <li>▪ während der Studie und mindestens 90 Tage vor der Randomisierung medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA z. B. Wachstumshormone, anabole Steroide, Kreatin, Riluzol, Carnitin, Natriumphanylbutyrat, Valproinsäure, Hydroxyharnstoff sowie weitere Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen oder medikamentöse Therapien mit potenzieller retinaler Toxizität [Amiodaron, Phenothiazine, chronischer Einsatz von Minocyclin])</li> </ul>

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie		
<b>Studie mit Nusinersen</b>			
ENDEAR	Nusinersen, altersadjustierte Dosis (nach untenstehendem Schema) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302 + BSC		
Schema der altersadjustierten Dosierung:			
Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)
0–3	120	4,0	9,6
3–6	130	4,3	10,3
6–12	135	4,5	10,8
12–24	140	4,7	11,3
> 24	150	5,0	12,0
Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.			
Verzögerung der Dosierung bis 8 Wochen erlaubt			
<b>Vorbehandlung<sup>c</sup></b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Maßnahmen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin internationalen Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich</li> <li>▫ adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin</li> <li>▫ Vorliegen einer entsprechenden medizinischen Versorgung, wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus-Prophylaxe, soweit verfügbar)</li> </ul> </li> </ul>			
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie nach Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes zur Behandlung von Nebenwirkungen und zur Gewährleistung einer adäquaten unterstützenden Versorgung</li> </ul>			
<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphenylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), Biologika oder Medizinprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss</li> <li>▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Gentherapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation</li> </ul>			

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie
	<p>a. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation nicht schlucken konnten und eine Nasen- oder Magensonde in situ hatten, wurde die Studienmedikation über die Sonde verabreicht.</p> <p>b. Die Dosis wurde für alle Patientinnen und Patienten auf 0,2 mg/kg im Studienverlauf aufdosiert. Weitere Angaben zur Aufdosierung siehe Fließtext.</p> <p>c. Hierbei handelt es sich um Einschlusskriterien der Studie FIREFISH bzw. der Studie ENDEAR.</p> <p>d. Folgende Arzneimittel werden im Studienprotokoll u. a. als erlaubt gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▫ inhalative Kortikosteroide</li><li>▫ andere systemische oder inhalative Arzneimittel zur Behandlung einer obstruktiven Lungenerkrankung (z. B. Anticholinergika oder Antiallergika, Leukotrienrezeptorantagonisten)</li><li>▫ Laxantien oder andere Arzneimittel zur Behandlung funktionaler gastrointestinaler Beschwerden</li><li>▫ gelegentlicher Einsatz von Analgetika, einschließlich Opioide (z. B. Codein)</li><li>▫ jegliche antibiotische Behandlung</li><li>▫ Antihistaminika</li><li>▫ Protonenpumpeninhibitoren</li><li>▫ Impfungen</li></ul> <p>AUC<sub>0-24h,ss</sub>: Area under the Curve at steady State (innerhalb von 24 Stunden); BSC: Best supportive Care; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit (Liquor); SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>

### Studie FIREFISH

Die Studie FIREFISH ist ein 1-armige Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA mit Risdiplam. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziierter SMA und einem Alter zu Studieneinschluss  $\leq 7$  Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn zwischen 28 Tagen und  $\leq 3$  Monate eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. 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 (siehe unten).

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). Die Patientinnen und Patienten aus Teil 1 Kohorte 1 sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe unten). In Teil 1 Kohorte 2 wurden 17 Patientinnen und Patienten und in Teil 2 41 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ohne Unterstützung nach 12-monatiger Behandlung sitzen konnten. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Das Studiendesign umfasst eine geplante Behandlungsdauer von 24 Monaten, gefolgt von einer offenen Extensionsphase von maximal 3 Jahren.

### ***Behandlung mit der Studienmedikation***

Die explorative Studie zur Dosisfindung (Teil 1 Kohorte 1 der Studie FIREFISH) wird in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet, da die Patientinnen und Patienten eine Dosierung beginnend mit 0,00106 mg/kg weit unterhalb den Vorgaben der Fachinformation [38] mit dann steigender Dosierung auf eine niedrige Ziel-Area-under-the-Curve-at-steady-State ( $AUC_{0-24h,ss}$ ) von 700 ng\*h/ml erhielten. In Teil 1 Kohorte 2 wurden 17 Patientinnen und Patienten und in Teil 2 41 Patientinnen und Patienten mit einer Ziel- $AUC_{0-24h,ss}$  von 2000 ng\*h/ml behandelt. Diese Patientinnen und Patienten begannen entsprechend ihrem Alter zu Studienbeginn mit folgender oraler Risdiplam-Dosis:

- Säuglinge > 1 Monat und < 3 Monate alt: 0,04 mg/kg
- Säuglinge  $\geq$  3 Monate und < 5 Monate alt: 0,08 mg/kg
- Säuglinge  $\geq$  5 Monate alt: 0,2 mg/kg

Die Dosislevel wurden basierend auf den individuellen Daten zur Pharmakokinetik entsprechend der Ziel-AUC angepasst.

Die Mehrheit (57 %) der Patientinnen und Patienten aus Teil 1 Kohorte 2 (n = 11) und Teil 2 der Studie (n = 22) war bei Studienbeginn bereits > 5 Monate alt und erhielt damit gemäß Studienprotokoll bereits eine Start-Dosis von 0,2 mg/kg Risdiplam täglich. Dies entspricht für Patientinnen und Patienten < 2 Jahren den Vorgaben der Fachinformation [38]. Die Dosis der übrigen Patientinnen und Patienten wurde im Studienverlauf auf 0,2 mg/kg aufdosiert. Die Aufdosierung erfolgte für die Mehrheit der Patientinnen und Patientinnen innerhalb der ersten Monate nach Studienbeginn [30]. Die Abweichung von der Fachinformation bei den Patientinnen und Patienten aus Teil 1 Kohorte 2 und Teil 2 der Studie hat insgesamt keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung und wird nicht weiter berücksichtigt.

### ***Unterstützende Maßnahmen***

Gemäß Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine BSC im Rahmen einer RCT sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe notwendig (zur Definition von BSC siehe Abschnitt 2.5.1.2). Das heißt, auch bei einer 1-armigen Studie wird bei Gabe einer aktiven Therapie davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC erhalten.

In der Studie FIREFISH sollte gemäß Einschlusskriterien die medizinische Versorgung der Patientinnen und Patienten nach Meinung der Prüffärztin oder des Prüfarztes lokal akzeptierte Standards erfüllen. Patientinnen und Patienten sollten eine von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt für adäquat befundene Ernährung und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen. Es liegen Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung und Ernährungs sonden zu Studienbeginn vor (siehe Tabelle 8). Im Studienprotokoll wurden explizit Arzneimittel genannt, die generell als geeignete

unterstützende Therapien im Indikationsgebiet empfohlen werden [39], wie z. B. inhalative Arzneimittel wie Anticholinergika, antibiotische Behandlungen und Laxantien. Darüber hinaus waren in der Studie keine Arzneimittel explizit ausgeschlossen, die die Umsetzung einer BSC infrage stellen könnten. Die Durchführung von Physiotherapie, Ergotherapie oder anderer Bewegungstherapie wurde begrüßt, gemäß Studienprotokoll sollte jedoch die Frequenz über den Studienverlauf nicht verändert werden. Inwiefern die Soll-Vorgabe gemäß Studienprotokoll, die Frequenz physiotherapeutischer Maßnahmen während der Studie nicht zu verändern, in der Studie tatsächlich umgesetzt wurde, und ob dadurch eine patientenindividuell optimale Betreuung eingeschränkt war, lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht ableiten. Angaben zu physiotherapeutischen Maßnahmen zu Studienbeginn liegen nicht vor.

Zusammenfassend werden die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen [39,40].

Der pU äußert sich im Dossier nicht zu unterstützenden Maßnahmen und daher auch nicht dazu, ob die unterstützenden Maßnahmen in der Studie FIREFISH einer BSC entsprechen.

### **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 (zur genauen Beschreibung siehe Nutzenbewertung von Nusinersen [13]). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter zu Studienbeginn  $\leq 7$  Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

Insgesamt wurden 122 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 81) oder mit einer Scheinintervention (N = 41) zugeteilt. Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm relevant. Der BSC-Arm wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet. Koprimary Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith-Infant-Neurological-Examination(HINE)-Subskala 2, erreicht haben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere Endpunkte zur Morbidität und zu UEs.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation [24] altersadjustiert gemäß dem in Tabelle 7

beschriebenen Schema. Die Abweichung von der Fachinformation hat insgesamt jedoch keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung und wird nicht weiter berücksichtigt (zur abweichenden Dosierung siehe Nutzenbewertung von Nusinersen [13]).

Das Studiendesign umfasste eine geplante Studiendauer von insgesamt ca. 14 Monaten. Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine vorzeitig beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 280 Tage im Nusinersenarm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe Abschnitt 2.3.1) teilzunehmen.

### **Studienpopulationen des vorgelegten Vergleichs**

Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien auf der Risdiplamseite die gepoolte Population aus Teil 1 Kohorte 2 sowie Teil 2 der Studie FIREFISH (n = 58) und auf Nusinersenseite die Daten des Nusinersenarms der Studie ENDEAR (n = 80). Das Vorgehen des pU, die Patientinnen und Patienten aus Teil 1 Kohorte 2 und Teil 2 der Studie FIREFISH gemeinsam auszuwerten, ist nachvollziehbar (siehe oben).

### ***Ähnlichkeit der Studienpopulationen teilweise nicht beurteilbar***

Die vom pU herangezogenen Studien entsprechen der Fragestellung. Um die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien FIREFISH und ENDEAR zu bewerten, werden die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verglichen. Wo notwendig, werden zusätzlich die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die vorliegenden Patientencharakteristika der vom pU für den Vergleich einzelner Arme eingeschlossenen Patientenpopulationen der Studie FIREFISH und ENDEAR.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	FIREFISH (Teil 1 Kohorte 2 + Teil 2)		ENDEAR
	Risdiplam		Nusinersen
	N <sup>a</sup> = 58		N <sup>a</sup> = 80
Alter bei Screening [Wochen], MW (SD)	20,0 <sup>b</sup> (k. A.)		21,0 (6,7) <sup>b</sup>
Alter bei 1. Dosis [Wochen], MW (SD)	23,2 <sup>b</sup> (k. A.)		23,3 (7,1) <sup>b</sup>
Alter bei Symptombeginn [Wochen], MW (SD)	7,2 (3,0) <sup>b</sup>		7,9 (4,0)
Alter bei SMA-Diagnose [Wochen], MW (SD)	12,7 (6,0) <sup>b</sup>		12,6 (6,6)
Krankheitsdauer: Zeit von Symptombeginn bis zum Screening [Wochen], MW (SD)	13,0 <sup>b</sup> (k. A.)		13,2 (5,4)
Krankheitsdauer: Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis [Wochen], MW (SD)	16,1 (5,8) <sup>b</sup>		15,4 <sup>c</sup> (k. A.)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43		54 / 46
geografische Region, n (%)			
Nordamerika	4 <sup>d</sup> (7)		38 (48)
Europa	38 <sup>d</sup> (66)		30 (38)
Rest der Welt <sup>c</sup>	16 <sup>d</sup> (28)		12 (15)
Patientinnen und Patienten mit Beeinträchtigung, n (%)			
Hypotonie	k. A.		80 (100)
Verzögerungen der motorischen Entwicklung	k. A.		71 (89)
paradoxe Atmung	k. A.		71 (89)
Pneumonie oder respiratorische Symptome	k. A.		28 (35)
Schwäche der Extremitäten	k. A.		79 (99)
Schluckbeschwerden / Probleme bei der Nahrungsaufnahme	k. A.		41 (51)
andere	k. A.		20 (25)
Schluckfähigkeit, n (%)	55 (95)		k. A.
Ernährung, n (%)			
oral	39 (67)		k. A.
über Ernährungssonde	4 (7)		7 (9)
Kombination aus oraler Ernährung und Sonde	2 (3)		k. A.
fehlend	13 (22)		k. A.
CHOP-INTEND (Gesamtscore), MW (SD)	22,5 (6,8)		26,6 (8,1)
HINE-Subskala 2 (Gesamtscore), MW (SD)	0,9 (1,0)		1,3 (1,1)
Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung (gemäß Ausschlusskriterien ausgeschlossen: nicht invasive Beatmung im Wachzustand, invasive Beatmung und Tracheostomie), n (%)	17 <sup>d</sup> (29)		-
Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung, n (%)	-		21 (26)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	FIREFISH	ENDEAR
	(Teil 1 Kohorte 2 + Teil 2)	
	Risdiplam	Nusinersen
	N <sup>a</sup> = 58	N <sup>a</sup> = 80
Art der Beatmungsunterstützung, n (%)		
BiPAP < 16 Stunden pro Tag	13 (22)	k. A.
BiPAP Support ≥ 16 Stunden pro Tag	0 (0)	k. A.
BiPAP Support ≥ 16 Stunden pro Tag für > 21 aufeinanderfolgende Tage	0 (0)	k. A.
Hustenassistentz – täglich	5 (9) <sup>d</sup>	k. A.
Intubation für > 21 aufeinanderfolgende Tage	0 (0)	k. A.
Tracheostoma, n (%)	1 (2)	k. A.
jegliche prophylaktische Beatmung, n (%)	15 (26)	k. A.
unterstützende Beatmung tagsüber	0 (0)	k. A.
unterstützende Beatmung nachts	13 (22)	k. A.
Mittagsschlaf mit unterstützender Beatmung	2 (3)	k. A.
> 16 Std. unterstützende Beatmung	0 (0)	k. A.
Befreiung der Atemwege durch Hustenassistenten	3 (5)	k. A.
Physiotherapie, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	6 (10) <sup>d, f, g</sup>	47 (59) <sup>h</sup>
Studienabbruch, n (%)	5 (9) <sup>i</sup>	15 (19) <sup>j</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.            b. eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen bzw. Monaten            c. eigene Berechnung aus Alter bei Symptombeginn und Alter bei 1. Dosis            d. eigene Berechnung            e. in der Studie ENDEAR konkretisiert durch Asien-Pazifik-Raum            f. Therapieabbruch zu Monat 12 betraf 4 (6,9 %) Patientinnen und Patienten            g. Bezogen auf die folgenden Datenschnitte: Teil 1 Kohorte 2: 03.03.2020; Teil 2: 12.11.2020. Zu diesen Datenschnitten waren alle Patientinnen und Patienten mindestens 24 Monate beobachtet.            h. Die Studie wurde aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen frühzeitig beendet. Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises frühzeitig beendet haben, wurden als Therapieabbrecher gezählt. Dies betrifft 39 (49 %) Patientinnen und Patienten im Nusinersenarm.            i. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 3 (5,2 %) Patientinnen und Patienten            j. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 13 (16 %) Patientinnen und Patienten</p> <p>BiPAP: biphasischer positiver Atemwegsdruck; CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SMA: spinale Muskelatrophie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich Alter bei Screening, Alter bei 1. Dosis, Alter bei Symptombeginn, Alter bei SMA-Diagnose und Krankheitsdauer sowie der Anzahl SMN2-Genkopien (nur

Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien in beiden Studien) vergleichbar. Auch bezüglich der motorischen Funktion gemessen mittels der Subskala 2 des HINE und dem CHOP-INTEND zeigen sich zu Studienbeginn nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen.

Bezüglich der geografischen Region zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Während in der Studie ENDEAR fast 50 % der Patientinnen und Patienten in Studienzentren in Nordamerika (USA und Kanada) eingeschlossen wurden, waren es in der Studie FIREFISH nur 7 % der Patientinnen und Patienten (nur USA). In der Studie FIREFISH wurde ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten außerhalb von Europa und Nordamerika (Rest der Welt) eingeschlossen (n = 16 [28 %] versus n = 12 [15 %]). Darunter fallen in der Studie FIREFISH 11 Patientinnen und Patienten aus China, 3 aus Brasilien und jeweils 1 aus Japan und der Türkei. In der Studie ENDEAR gab es außerhalb von Europa und Nordamerika Studienzentren in Australien, Japan, Korea und der Türkei. Es liegen jedoch keine Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Ländern vor. Auch die Länderverteilung der europäischen Zentren unterscheidet sich (FIREFISH: Belgien, Frankreich, Italien, Kroatien, Polen, Russland, Schweiz, Türkei, Ukraine; ENDEAR: Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Schweden, Spanien, Türkei; siehe Tabelle 6). Für die Einschätzung der Relevanz dieser Unterschiede ist auch zu berücksichtigen, dass sich die Einschlusskriterien bezüglich der medizinischen Versorgung unterscheiden. Während die Versorgung nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers in der Studie ENDEAR gemäß internationalen Behandlungsstandards [7,41] erfolgen sollte, sollte sie in der Studie FIREFISH lokalen Behandlungsstandards entsprechen. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie liegen für keine der beiden Studien vor. Wegen fehlender Angaben zur Versorgung der Patientinnen und Patienten bleibt der Einfluss der Durchführung der beiden Studien in unterschiedlichen Ländern unklar.

Zur weiteren Symptomatik bei Studienbeginn, wie z. B. Hypotonie, Pneumonie oder respiratorische Symptome liegen nur für die Studie ENDEAR Angaben vor. Für die Studie FIREFISH gibt es lediglich Angaben zur initialen Symptomatik (vermutlich zum Zeitpunkt des Symptombeginns). Ein Vergleich der Patientinnen und Patienten hinsichtlich dieser Charakteristika ist daher nicht möglich.

Auch bezüglich der Beatmungssituation zu Studienbeginn sind die Angaben für eine Bewertung der Ähnlichkeit der beiden Populationen unzureichend. Zwar liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung zu Studienbeginn in den Studien FIREFISH und ENDEAR in der gleichen Größenordnung (n = 17 [29 %] versus n = 21 [26 %]). Allerdings sind die aggregierten Angaben wegen deutlich unterschiedlichen Ausschlusskriterien bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik (siehe Tabelle 9) nicht zwischen den Studien vergleichbar. So ist in der Studie FIREFISH der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie ausgeschlossen, während in der Studie ENDEAR für den Studieneinschluss keine

Einschränkungen bezüglich der Beatmung bestanden. Angaben zur Beatmung unterteilt nach Art und Dauer der Beatmung liegen nur für die Studie FIREFISH vor.

Tabelle 9: Ausschlusskriterien zur respiratorischer Symptomatik und Beatmungssituation der Studien FIREFISH und ENDEAR

Studie FIREFISH (Risdiplam)	Studie ENDEAR (Nusinersen)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse innerhalb der letzten 2 Monate oder beabsichtigt zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht explizit ausgeschlossen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie und noch nicht vollständig erholter Lungenfunktion zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im Wachzustand benötigte nicht invasive Beatmung</li> <li>▪ invasive Beatmung oder Tracheostomie</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxämie definiert als Sauerstoffsättigung &lt; 95 % in wachem Zustand mit oder ohne Beatmungsunterstützung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoxämie definiert als Sauerstoffsättigung in wachem Zustand &lt; 96 % oder Sauerstoffsättigung schlafend &lt; 96 %, ohne Beatmungsunterstützung</li> </ul>

Neben der für die Studie FIREFISH bereits genannten nicht erlaubten nicht invasiven Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie zu Studienbeginn zeigen sich auch strengere Ausschlusskriterien im Vergleich zur Studie ENDEAR bezüglich der respiratorischen Symptomatik. So waren Patientinnen und Patienten mit einer Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse innerhalb der letzten 2 Monate oder einer beabsichtigten Hospitalisierung sowie mit einer Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie und noch nicht vollständig erholter Lungenfunktion zum Zeitpunkt des Screenings ausgeschlossen. Im Studienprotokoll der Studie ENDEAR finden sich keine entsprechenden Ausschlusskriterien.

Des Weiteren unterscheidet sich zwischen den beiden Studien die Definition hinsichtlich des Ausschlusskriteriums der Hypoxämie. Die Relevanz der unterschiedlichen Definition (hier tendenziell strengeres Ausschlusskriterium in der Studie ENDEAR) ist unklar.

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 (siehe Abschnitt 2.3.4).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse getrennt für die Studien FIREFISH und ENDEAR.

Das Alter der Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn der Studie FIREFISH entspräche dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus wurde die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in Europa eingeschlossen und war kaukasischer Abstammung. In der Gesamtschau sei die Population der Studie FIREFISH sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse seien auf diesen übertragbar. Zur Studie ENDEAR beschreibt der pU, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in Nordamerika und Europa eingeschlossen wurde und kaukasischer Abstammung waren und dies somit dem deutschen Versorgungskontext entspräche. Darüber hinaus entspräche die Selektion der Patientinnen und Patienten anhand des Zeitpunktes der einsetzenden SMA-typischen Symptome dem international anerkannten Konsens und spiegele ebenfalls die Behandlungsrealität in Deutschland hinreichend wider. In der Gesamtschau seien auch die Studienergebnisse der Studie ENDEAR auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.3.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **2.3.3.1 Betrachtete Endpunkte**

In der Bewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Tod oder dauerhafte Beatmung
  - motorische Funktionsfähigkeit, gemessen über den CHOP-INTEND
  - Erreichen motorischer Meilensteine, gemessen über die HINE-Subskala 2
  - schwerwiegende respiratorische Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 10 zeigt, bezogen auf die Endpunkte, für die der pU vergleichende Auswertungen der Studien FIREFISH und ENDEAR vorgelegt hat, ob diese in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Darüber hinaus werden weitere als patientenrelevant betrachtete Endpunkte in der Matrix aufgenommen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Vergleich einzelner Armer verschiedener Studien: Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>a</sup>	Motorische Funktionsfähigkeit (CHOP-INTEND)	Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)	Schwerwiegende respiratorische Ereignisse	Hospitalisierung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR	berücksichtigt	berücksichtigt	nicht berücksichtigt <sup>b, c</sup>	nicht berücksichtigt <sup>b, c</sup>	nein <sup>d</sup>	nicht berücksichtigt <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nicht berücksichtigt <sup>g</sup>	nicht berücksichtigt <sup>g</sup>
<p>a. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung (definiert als Beatmung <math>\geq</math> 16 Stunden pro Tag durchgehend für &gt; 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie); zur Vergleichbarkeit der verwendeten Operationalisierungen in den Studien FIREFISH und ENDEAR siehe Fließtext</p> <p>b. kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied oder kein ausreichend großer Effekt, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte</p> <p>c. Der pU gibt an, dass für die Analyse der binären Endpunkte ein modifiziertes Datenset der Studie FIREFISH mit einer medianen Beobachtungszeit von 283 Tagen (ca. 9 Monate) als Angleichung an die mediane Beobachtungszeit des Nusinersenarms der Studie ENDEAR (280 Tage) verwendet wurde. Gemäß pU wurden hierfür alle Ereignisse der FIREFISH-Population, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor dem primären Datenschnitt (1 Jahr nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) auftraten, nicht in die Analyse einbezogen. Auf Basis dieser Angabe ist unklar, wie eine Anpassung der Beobachtungsdauern erfolgte. Darüber hinaus ist unklar, ob und wie eine Anpassung der Beobachtungsdauern für stetige Daten erfolgte.</p> <p>d. kein Vergleich vorgelegt</p> <p>e. In beiden Studien sind gemäß Operationalisierung auch Ereignisse enthalten, die nicht mit der Krankheit assoziiert sein müssen (FIREFISH: jegliche Hospitalisierungen; ENDEAR: Hospitalisierungen für eine Überwachung zur allgemeinen Beobachtung, aufgrund von Symptomen nach Dosierung, von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von zusätzlichen Untersuchungen [z. B. geplanter Eingriff wie Legen einer Magensonde aus präventiven Gründen]).</p> <p>f. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erhoben.</p> <p>g. In der Studie ENDEAR hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“). Der pU stellt für die Studie FIREFISH in Anhang 4G Auswertungen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse dar. Welche Ereignisse aus den Auswertungen ausgeschlossen sind, ist den Angaben in Modul 4A des Dossiers nicht zu entnehmen. Ein Vergleich mit der Studie ENDEAR ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse liegt nicht vor.</p> <p>CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders;          HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; pU: pharmazeutischer Unternehmer;          SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Die folgenden Endpunkte werden nicht für den Vergleich einzelner Arme berücksichtigt:

- motorische Funktionsfähigkeit (CHOP-INTEND) und Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2)

Für beide Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Darüber hinaus ist auf Basis der Angaben des pU unklar, wie bzw. ob eine Anpassung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der beiden Studien für binäre bzw. stetige Endpunkte erfolgte (siehe Tabelle 10).

- schwerwiegende respiratorische Ereignisse

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse sind in der vorliegenden Indikation ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt. In der Studie ENDEAR war der Endpunkt operationalisiert als SUEs, die in die Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als primäre oder sekundäre SOC eingestuft wurden (siehe auch Dossierbewertung von Nusinersen [13]). Der pU legt keinen Vergleich für diesen Endpunkt vor.

- Hospitalisierung

In beiden Studien sind gemäß Operationalisierung auch Ereignisse enthalten, die nicht mit der Krankheit assoziiert sein müssen (siehe Tabelle 10).

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erhoben.

- SUEs und Abbruch wegen UEs

In der Studie ENDEAR liegt ein hoher Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) vor. Ein Vergleich der SUEs und Abbrüche wegen UEs der Studie FIREFISH mit der Studie ENDEAR ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse liegt nicht vor.

Für die Nutzenbewertung werden nur der Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten Tod bzw. dauerhafte Beatmung betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

### **Tod oder dauerhafte Beatmung**

Der Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung ist ein kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung. In beiden Studien (FIREFISH und ENDEAR) wurde die dauerhafte Beatmung definiert als Beatmung  $\geq 16$  Stunden pro Tag durchgehend für  $> 21$  Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie. Akute reversible Ereignisse umfassten in beiden Studien gleichermaßen Fieber (in der Studie ENDEAR konkretisiert als Körpertemperatur  $\geq 38,9$  °C), über definierte

Labormethoden diagnostizierte Infektionen und chirurgische Eingriffe, die in den 7 Tagen vor oder 7 Tagen nach Beginn der Beatmung auftraten. Unterschiede in der Operationalisierung bestehen in der Konkretisierung der Beatmung in der Studie FIREFISH als „ $\geq 16$  Stunden nicht invasive Beatmung pro Tag oder Intubation“, in der Studie ENDEAR dagegen „ $\geq 16$  Stunden Beatmung“. Darüber hinaus wurde der Beginn der dauerhaften Beatmung in der Studie FIREFISH 7 Tage, in der Studie ENDEAR 14 Tage nach Abklingen eines reversiblen Ereignisses gezählt. Insgesamt ist die Endpunktoptimalisierung beider Studien trotz dieser Abweichungen hinreichend vergleichbar.

Voraussetzung für das Heranziehen eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten von hinreichend ähnlicher Schwere sind. Eine geschwächte Atemmuskulatur ist eine häufige Konsequenz der SMA und tritt bei Patientinnen und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (SMA Typ 1) sekundär zur neuromuskulären Schwäche auf. Pulmonale Erkrankungen sind die Hauptursache für eine erhöhte Mortalität und Morbidität der Patientinnen und Patienten [7]. Daher werden die beiden Komponenten (dauerhafte Beatmung, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

#### **Anmerkung zu Beobachtungszeiten in den dargestellten Analysen**

Für die Studie FIREFISH legt der pU Ergebnisse zu 2 Datenschnitten (jeweils 1 Jahr und 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) vor. Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pU für die Studie FIREFISH den Datenschnitt 1 Jahr nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten heran. Zu diesem Datenschnitt wurden alle Patientinnen und Patienten mindestens 365 Tage beobachtet. Für die Studie ENDEAR zieht der pU die Daten zum finalen Datenschnitt mit einer medianen Beobachtungsdauer von 280 Tagen im Nusinersenarm heran. Die maximale Beobachtungszeit in der Studie ENDEAR liegt bei 14,5 Monaten. Das Vorgehen des pU den 1. Datenschnitt der Studie FIREFISH heranzuziehen ist daher sachgerecht.

#### **2.3.3.2 Ergebnisse**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 werden nachfolgend die Ergebnisse des vom pU vorgelegten „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR dargestellt. Es werden ausschließlich die Endpunkte betrachtet, für die unter der Voraussetzung vergleichbarer Operationalisierungen deutliche Effekte vorliegen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Endpunkten sowie Ergebnisse der vom pU herangezogenen MAIC-Analysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (nicht adjustiert): Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam (Studie FIREFISH Teil 1, Kohorte 2 + Teil 2) <sup>a</sup>		Nusinersen (Studie ENDEAR) <sup>b</sup>		Risdiplam vs. Nusinersen HR [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität<sup>d</sup></b>					
Gesamtüberleben	58	n. e. 5 (8,6)	80	n. e. 13 (16,3)	0,44 [0,09; 1,02]; k. A.
<b>Morbidität<sup>d</sup></b>					
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>e</sup>	58	n. e. 8 (13,8)	80	n. e. [8,64; n. b.] 31 (38,8)	0,24 [0,09; 0,46]; k. A.
dauerhafte Beatmung	58	n. e. 3 (5,2)	80	n. e. 18 (22,5)	0,15 [0,00; 0,41], k. A.
a. Datenschnitt 1 Jahr nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten b. finaler Datenschnitt vom 16.12.2016 c. HR und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Modell d. Beobachtungsdauern in der Studie FIREFISH wurden zu Monat 13 zensiert. e. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung $\geq$ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie (zur Vergleichbarkeit der verwendeten Operationalisierungen in den Studien FIREFISH und ENDEAR siehe Abschnitt 2.3.3.1) HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SMA: spinale Muskelatrophie					

Auf eine Bewertung einzelner Verzerrungsaspekte für die beiden Studien bzw. für 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*

#### *Operationalisierung*

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen.

### *Ergebnis*

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.

Der pU leitet auf Basis der Ergebnisse der MAIC-Analyse (siehe Anhang B.1) einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

### **Morbidität**

#### ***Tod oder dauerhafte Beatmung und Einzelkomponente dauerhafte Beatmung***

##### *Operationalisierung*

Angaben zur Operationalisierung des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung finden sich in Abschnitt 2.3.3.1. Für den kombinierten Endpunkt werden die Ergebnisse der Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung herangezogen.

### *Ergebnis*

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich auf Basis des „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.

Der pU leitet auf Basis der Ergebnisse der MAIC-Analyse (siehe Anhang B.1) für den kombinierten Endpunkt sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen „erheblichen Zusatznutzen mit dramatischem Effekt“ ab.

#### **2.3.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Krankheitsschwere (Alter bei Symptombeginn  $\leq$  12 Wochen /  $>$  12 Wochen)
- Krankheitsdauer ( $\leq$  12 Wochen /  $>$  12 Wochen)

Es liegen keine Subgruppenergebnisse für den Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR vor. Aussagen zu Effektmodifikationen sind somit nicht möglich. Das Fehlen von Subgruppenanalysen ist insbesondere von Relevanz, da für Nusinersen + BSC im Vergleich zu einer Scheinintervention + BSC in der Studie ENDEAR das Alter bei Symptombeginn und die Krankheitsdauer als bedeutsame Effektmodifikatoren identifiziert wurden [13].

### 2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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. So fehlen vergleichende Charakteristika – und damit Informationen zu Confoundern – zur respiratorischen Symptomatik vor und zu Studienbeginn sowie zur Beatmungssituation bei Studienbeginn nach Art (invasiv, nicht invasiv, tagsüber, nachts) und Dauer der Beatmung. Beispielsweise wäre auch eine Auswertung der Teilpopulation der Studie ENDEAR gemäß Einschlusskriterien der Studie FIREFISH für eine sachgerechte vergleichende Bewertung von Relevanz.

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 basierend auf einer MAIC-Analyse unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

## 2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

### 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risdiplam (Stand zum 15.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Risdiplam (letzte Suche am 15.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 26.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Risdiplam (letzte Suche am 04.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche potenziell relevante Studie für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert.

### Vorgehen des pU

Da keine direkt vergleichende Studie mit Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 vorliegt, prüft der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen als zweckmäßiger Vergleichstherapie 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. In die Studie SUNFISH wurden nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 eingeschlossen (zur ausführlichen Studienbeschreibung siehe Abschnitt 2.5.1.2). Für einen adjustierten indirekten Vergleich

relevant wäre demnach die Teilpopulation der Studie SUNFISH mit SMA vom Typ 2 (Risdiplam [N = 84] vs. Placebo [N = 44];  $\cong$  71,1 % der Gesamtpopulation).

Über die Studienregisterrecherche identifiziert der pU die Studien CHERISH [42-44] und EMBRACE [16,17]. Beide Studien sind bereits aus der Nutzenbewertung von Nusinersen bekannt [13].

Bei der Studie CHERISH handelt es sich um eine RCT, in die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen oder einer Scheinintervention behandelt wurden. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 2 bis 12 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings sowie einem Alter bei Symptombeginn  $>$  6 Monate eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten frei sitzen können, aber darüber hinaus nie in der Lage gewesen sein, frei zu gehen. Gemäß dieser Kriterien wurden in die Studie CHERISH ausschließlich Patientinnen und Patienten mit SMA vom Typ 2 eingeschlossen [4,13].

Der pU prüft nachfolgend die Ähnlichkeit der Studien SUNFISH und CHERISH. Er identifiziert bei der Überprüfung maßgebliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Screenings der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie deren Erkrankungsdauer. So hatten die Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH zu Studienbeginn armübergreifend ein medianes Alter von 8 Jahren, wohingegen die Patientinnen und Patienten in der Studie CHERISH mit einem medianen Alter von 3 bzw. 4 Jahren deutlich jünger waren (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-68). Da die jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Symptombeginn ähnlich alt waren, unterscheidet sich auch die mediane Dauer der Erkrankung zwischen den beiden Studien deutlich (92,6 bzw. 90 Monate [SUNFISH] vs. 39,9 bzw. 34,8 Monate [CHERISH]). Dies kann auch ein Grund dafür sein, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH im Vergleich zur Studie CHERISH zu Studienbeginn schwerer erkrankt waren. So hatten beispielsweise 34 % Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 in der Studie SUNFISH eine schwere Skoliose (Cobb-Winkel  $>$  40 Grad) im Vergleich zu 0 % in der Studie CHERISH, und die motorische Funktionsfähigkeit (ermittelt anhand des HFSME) war insgesamt schlechter als in der Studie CHERISH. Der pU kommt daher insgesamt zu dem Schluss, dass die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien nicht gegeben ist und führt daher keinen indirekten Vergleich durch. Diese Einschätzung wird geteilt.

In die RCT EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen werden, die entweder Nusinersen (N = 14) oder eine Scheinintervention (N = 7) erhielten. Da sich zwischen den Studien SUNFISH und EMBRACE das Alter der Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss grundsätzlich unterscheidet (EMBRACE:  $<$  18 Monate und SUNFISH: 2 bis 25 Jahre), sieht der pU jedoch von einer weiteren Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen den Studien ab. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Insgesamt ist daher basierend auf den identifizierten Studien ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 nicht möglich.

#### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

### 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risdiplam (Stand zum 15.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Risdiplam (letzte Suche am 15.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risdiplam (letzte Suche am 26.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Risdiplam (letzte Suche am 04.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### 2.5.1.1 Vom pU eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung schließt der pU in seinem Dossier die in Tabelle 12 aufgeführte Studie ein.

Tabelle 12: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
BP39055 (SUNFISH <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [45]	ja [46,47]	ja [30]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
 c. sonstige Quellen: European Public Assessment Report  
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die vom pU herangezogene Studie BP39055 (nachfolgend als Studie SUNFISH bezeichnet) ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best

supportive Care (BSC) für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass in der Studie SUNFISH die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (siehe Text zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf S. 46).

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

#### **2.5.1.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie**

Tabelle 13 und Tabelle 14 beschreiben die vom pU eingeschlossene Studie.

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patien- tinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer End- punkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SUNFISH	RCT <sup>b</sup> , doppelblind parallel	<p>Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA<sup>c</sup> und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder Typ 3 (nicht gehfähig<sup>d</sup>)</li> <li>▪ einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening</li> <li>▪ RULM <math>\geq 2</math> Punkte beim Item A (Brooke Score)<sup>e</sup></li> <li>▪ Fähigkeit unabhängig zu sitzen<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risdiplam (N = 120)</li> <li>▪ Placebo (N = 60)</li> </ul> <p>Davon vom pU ausgewertete (Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risdiplam (n = 36)</li> <li>▪ Placebo (n = 16)</li> </ul>	<p>Screening: 30 Tage</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 Monate randomisierte Behandlung<sup>g</sup>, gefolgt von</li> <li>▪ 12 Monaten aktiver Behandlung mit Risdiplam, gefolgt von</li> <li>▪ 3 Jahren offener Weiterbehandlung mit Risdiplam<sup>h</sup></li> </ul> <p>Nachbeobachtung: 30 Tage</p>	<p>42 Prüfbzentren in: Belgien, Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Türkei und USA</p> <p>Studienzeitraum: 10/2017–laufend</p> <p>Datenschnitte (geplante Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 06.09.2019: nach 12 Monaten<sup>g</sup></li> <li>▪ 30.09.2020: nach 24 Monaten</li> </ul>	<p>primär: Veränderung der Gesamtpunktzahl des MF32 zu Monat 12</p> <p>sekundär: Morbidität, UEs</p>

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patien- tinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer End- punkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die RCT umfasst 2 Teile. Relevant für die Nutzenbewertung ist der confirmatorische Teil 2. Bei Teil 1 handelt es sich um eine unabhängige, explorative Studie zur Dosisfindung mit Placebovergleich, deren randomisierte Phase maximal 12 Wochen betrug. Die Angaben in der Nutzenbewertung beziehen sich daher ausschließlich auf Teil 2 der Studie. Patientinnen und Patienten aus Teil 1 der Studie gingen nicht in Teil 2 über.</p> <p>c. Wesentliche Ausschlusskriterien der Studie: Patientinnen und Patienten, die eine invasive Beatmung oder Tracheotomie benötigen; Operation wegen Skoliose oder Hüftfixation im Jahr vor dem Screening oder geplant innerhalb der nächsten 18 Monate; instabile gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die von der Prüferin / vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft werden; Jede schwere Erkrankung innerhalb eines Monats vor der Screening-Untersuchung oder jede fieberhafte Erkrankung innerhalb einer Woche vor der Screening Untersuchung und bis zur ersten Verabreichung der Dosis.</p> <p>d. Definiert als nicht in der Lage, 10 m oder weiter ohne Unterstützung zu gehen (d. h. ohne Schienen, unterstützende Geräte wie Stöcke, Krücken oder Orthesen oder Personen- / Handunterstützung).</p> <p>e. Kann 1 oder 2 Hände zum Mund heben, aber 200 g Gewicht nicht zum Mund heben.</p> <p>f. Punktzahl <math>\geq 1</math> bei Item 9 des MFM-32 (mit Unterstützung eines oder beider oberer Gliedmaßen bleibt die Sitzposition 5 Sekunden lang erhalten)</p> <p>g. Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf diese Behandlungszeit bzw. diesen Datenschnitt. Ergebnisse zu Monat 24 stellt der pU in Modul 4 A nicht dar.</p> <p>h. Nach 12-monatiger, randomisierter Behandlung (d. h. bei ihrer Visite in Woche 52) wurden alle Patientinnen und Patienten verblindet mit Risdiplam (weiter)behandelt und die verblindete Behandlung bis zum 24. Monat fortgesetzt. Nach 24 Monaten erhielten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in die Open-Label-Phase einzutreten, in der sie regelmäßig auf Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit überprüft werden (siehe Abbildung 1).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SMA: spinale Muskelatrophie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie	Intervention	Vergleich
SUNFISH	<p>Risdiplam, 1-mal täglich oral<sup>a</sup> (in der Regel zum Frühstück)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5 mg Risdiplam bei einem Körpergewicht von <math>\geq 20</math> kg</li> <li>▪ 0,25 mg/kg Risdiplam bei einem Körpergewicht von <math>&lt; 20</math> kg</li> </ul>	<p>Placebo, 1-mal täglich oral<sup>a</sup> (in der Regel zum Frühstück)</p>
<p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Medikation, die die Patientinnen und Patienten 30 Tage vor dem Screening bis zum Follow-up-Besuch erhielten, z. B. verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel<sup>b</sup>, pflanzliche Mittel, Diätetika und nicht medikamentöse Maßnahmen (z. B. individuelle Psychotherapie, kognitive Verhaltenstherapie, Physiotherapie und Rehabilitationstherapie)</li> <li>▪ die Durchführung von Physiotherapie, Ergotherapie oder anderen Bewegungstherapien wurde in der Studie begrüßt, aber die Frequenz sollte über den Studienverlauf nicht verändert werden</li> <li>▪ zur Behandlung chronischer Erkrankungen sollten die Patientinnen und Patienten 6 Wochen vor dem Screening ein stabiles Therapieregime erhalten, das in der Studie stabil bleiben sollte</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ begleitende oder vorherige Verabreichung eines SMN2-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines SMN2-Spleißmodifikators (z. B. Nusinersen) oder einer Gentherapie (z. B. Onasemnogen-Abepravovec) sowie jegliche vorherige Zelltherapie</li> <li>▪ Aufnahme einer Therapie mit einem oral applizierten <math>\beta 2</math>-adrenergen Agonisten innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>▪ andere medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA (z. B. Wachstumshormone, anabole Steroide, Kreatin sowie weitere Mittel, die voraussichtlich die Muskelkraft erhöhen) oder mit potenziell retinaler Toxizität während der Studie und mindestens 90 Tage vor der Randomisierung waren</li> </ul>		
<p>a. Die Patientinnen und Patienten erhielten die Medikation als orale Lösung zum Schlucken mit anschließendem Spülen des Mundes. Patientinnen und Patienten, die nicht in der Lage waren zu schlucken und über eine Nasogastral- oder Gastrostomiesonde in situ verfügten, erhielten ihre Studienmedikation darüber.</p> <p>b. Folgende Arzneimittel werden im Studienprotokoll u. a. als erlaubt gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ orales Salbutamol oder ein anderer <math>\beta 2</math>-adrenerger Agonist (oral), sofern die Behandlung mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestartet und gut vertragen wurde</li> <li>▫ inhalative <math>\beta 2</math>-adrenerge Agonisten (z. B. zur Asthmabehandlung)</li> <li>▫ inhalative Kortikosteroide</li> <li>▫ andere systemische oder inhalative Arzneimittel zur Behandlung einer obstruktiven Lungenerkrankung (z. B. Anticholinergika oder Antiallergika, Leukotrienrezeptorantagonisten)</li> <li>▫ Laxantien oder andere Arzneimittel zur Behandlung funktionaler gastrointestinaler Beschwerden</li> <li>▫ gelegentlicher Einsatz von Analgetika, einschließlich Opioide (z. B. Codein)</li> <li>▫ jegliche antibiotische Behandlung</li> <li>▫ Antihistaminika</li> <li>▫ Protonenpumpeninhibitoren</li> </ul> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>		

## Studie SUNFISH

Bei der Studie SUNFISH (Teil 2) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum direkten Vergleich von Risdiplam mit Placebo. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Armen supportive Maßnahmen (siehe dazu auch Text zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf S. 46). Es wurden Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten dabei klinische Symptome einer SMA vom Typ 2 oder 3 aufweisen und sollten nicht gehfähig sein. Dabei war die Nichtgehfähigkeit in der Studie darüber definiert, dass die Patientin bzw. der Patient nicht in der Lage war,  $\geq 10$  m ohne Unterstützung zu gehen (d. h. ohne Schienen, unterstützende Geräte wie Stöcke, Krücken, Orthesen oder Personen-/Handunterstützung). Durch die Beschränkung auf ausschließlich nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3, bildet die Studie SUNFISH die für die Fragestellung 3 relevante Population der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 nur teilweise ab.

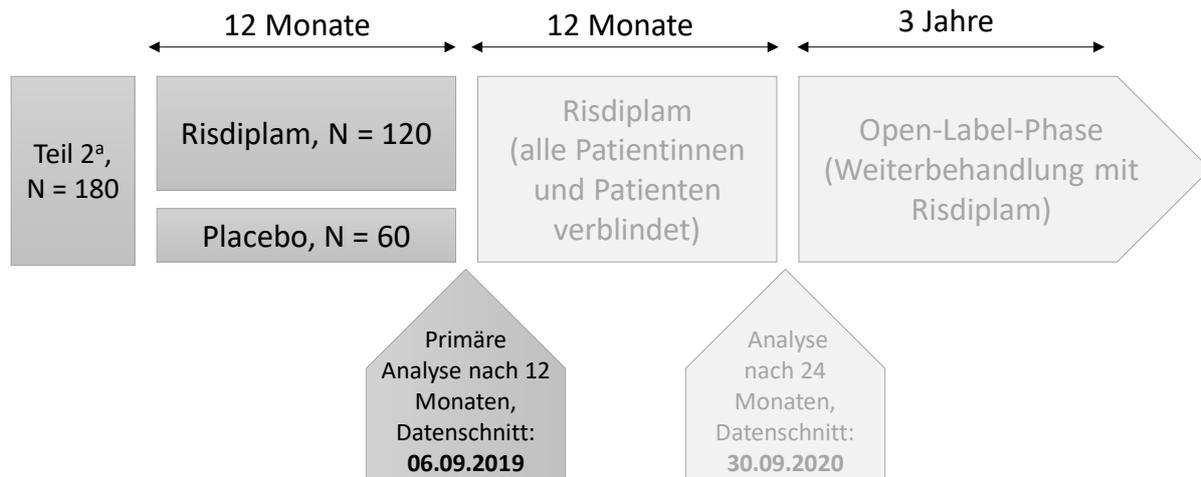
Die Patientinnen und Patienten sollten vor Studienbeginn noch keine andere medikamentöse Therapie zur Behandlung der SMA erhalten haben (z. B. Nusinersen oder Onasemnogen-Aparparovec). Patientinnen und Patienten mit starken Beschwerden und klinisch signifikanten Begleiterkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen (z. B. invasive Beatmung oder Tracheotomie, Skoliose- oder Hüft-Operation 1 Jahr vor dem Screening oder innerhalb der nächsten 18 Monate geplant).

Insgesamt wurden 180 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Risdiplam (N = 120) oder mit Placebo (N = 60) zugeteilt. Stratifizierungsfaktor war dabei das Alter (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und 18 bis 25 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung).

Für die Nutzenbewertung betrachtet der pU zur Beantwortung der Fragestellung 3 die Teilpopulation der Studie SUNFISH, die eine klinisch diagnostizierte SMA vom Typ 3 aufwies. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Im Risdiplamarm verbleiben damit 36 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3, im Placeboarm 16. Alle weiteren Angaben in der vorliegenden Bewertung beziehen sich auf diese Teilpopulation.

Die Behandlung mit Risdiplam erfolgte gemäß der Fachinformation [38]. Eine begleitende oder vorherige Verabreichung eines SMN2-zielgerichteten Antisense-Oligonukleotids (z. B. Nusinersen), eines SMN2-Spleißmodifikators oder einer Gentherapie (z. B. Onasemnogen-Aparparovec) sowie jegliche vorherige Zelltherapie waren nicht erlaubt.

Das Design der Studie SUNFISH (Teil 2) ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



- a. Bei Teil 1 der Studie handelt es sich um eine unabhängige, explorative Studie zur Dosisfindung, deren randomisierte Phase maximal 12 Wochen betrug. Die Angaben in der Nutzenbewertung beziehen sich daher ausschließlich auf Teil 2 der Studie. Patientinnen und Patienten aus Teil 1 der Studie gingen nicht in Teil 2 über.

Abbildung 1: Design der Studie SUNFISH (Teil 2)

Die Studie SUNFISH (Teil 2) wurde im Oktober 2017 gestartet. Nach 12-monatiger, randomisierter Behandlung mit Risdiplam + BSC bzw. Placebo + BSC wurden alle Patientinnen und Patienten verblindet bis zum 24. Monat mit Risdiplam + BSC weiterbehandelt. Danach erhielten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit für einen Zeitraum von 3 Jahren offen mit Risdiplam weiterbehandelt zu werden (Open-Label-Phase). Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient 12 Monate behandelt bzw. die Studie vorzeitig beendet hatte (06.09.2019). In die primäre Analyse gingen patientenindividuell jeweils nur Daten bis zu Monat 12 ein. Eine weitere geplante Analyse erfolgte, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient 24 Monate behandelt wurde (30.09.2020). Die Studie mit einer offenen Risdiplam-Behandlung ist aktuell noch laufend. Der pU zieht den Datenschnitt vom 06.09.2019 für seine Nutzenbewertung heran, da im Anschluss alle Patientinnen und Patienten mit einer Placebobehandlung zu Risdiplam wechselten. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Veränderung der Gesamtpunktzahl des Motor Function Measure – 32 Items (MFM-32) zu Monat 12. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Todesfälle wurden in der Studie SUNSHINE im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.

### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 bestimmt (siehe Tabelle 4). Hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SUNFISH ergeben sich 2 Aspekte, die im Rahmen der Nutzenbewertung nacheinander überprüft wurden, um über die Studienrelevanz zu entscheiden.

- Entsprechen die in der Studie eingesetzten medikamentösen und nicht medikamentösen Begleitmaßnahmen einer Therapie im Sinne einer BSC?
- Ist die Studie SUNFISH als Single-Komparator-Studie geeignet die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA abzubilden?

### ***Umsetzung von BSC***

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der Symptomatik der SMA geeignet sein und patientenindividuell eingesetzt werden [39,40]. Generell bedarf es aufgrund der Komplexität und Schwere der Erkrankung einer umfassenden und koordinierten multidisziplinären Behandlung [5,48]. Darüber hinaus ist eine BSC im Rahmen einer RCT sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe notwendig.

Im Studienprotokoll wurden explizit Arzneimittel genannt, die generell als geeignete supportive Therapien im Indikationsgebiet empfohlen werden [39], wie z. B. inhalative  $\beta$ 2-adrenerge Agonisten, antibiotische Behandlungen und Laxantien (siehe Tabelle 14). Darüber hinaus waren in der Studie keine Arzneimittel explizit ausgeschlossen, die die Umsetzung einer BSC infrage stellen könnten. Die Durchführung von Physiotherapie, Ergotherapie oder anderer Bewegungstherapie wurde begrüßt, gemäß Studienprotokoll sollte jedoch die Frequenz über den Studienverlauf nicht verändert werden. Der pU selbst weist in Modul 4 A darauf hin, dass alle Patientinnen und Patienten während der Studie nach Entscheidung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes eine bestmöglich unterstützende und patientenindividuell optimierte Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität erhalten konnten und verweist auf entsprechende Behandlungsempfehlungen [39,40].

Tabelle 15 zeigt, welche Begleittherapien in der Gesamtpopulation im Studienverlauf verabreicht wurden. Für die vom pU zu Fragestellung 3 vorgelegte Teilpopulation mit SMA Typ 3 liegen keine Angaben vor. Die Angaben der Gesamtpopulation werden nachfolgend daher näherungsweise für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 betrachtet.

Tabelle 15: Angaben zu den in der Studie SUNFISH begleitend eingesetzten Maßnahmen (≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 2 und 3 [nicht gehfähig])<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Risdiplam + BSC N = 120	Placebo + BSC N = 60
<b>SUNFISH, Datenschnitt vom 06.09.2019</b>		
<b>Begleitende medikamentöse Maßnahmen (gesamt)</b>	113 (94,2)	57 (95,0)
Sympathomimetika	12 (10,0)	8 (13,3)
Analgetika	49 (40,8)	27 (45,0)
Paracetamol	49 (40,8)	27 (45,0)
Antiemetika	9 (7,5)	7 (11,7)
Antihistaminika	23 (19,2)	9 (15,0)
Antispasmodikum / Anticholinergikum	35 (29,2)	17 (28,3)
Tropicamid	18 (15,0)	4 (6,7)
Cyclopentolat	8 (6,7)	6 (10,0)
antivirale Mittel	9 (7,5)	6 (10,0)
Bronchodilatoren und Antiasthmatica	19 (15,8)	18 (30,0)
Salbutamol	9 (7,5)	6 (10,0)
Fenoterolhydrobromid / Ipratropiumbromid	3 (2,5)	7 (11,7)
Cephalosporinantibiotika	24 (20,0)	7 (11,7)
Hustenpräparate	14 (11,7)	8 (13,3)
Dermatologika	13 (10,8)	4 (6,7)
pflanzliche, homöopathische und diätetische Ergänzungsmittel	33 (27,5)	16 (26,7)
Lokalanaesthetika	15 (12,5)	6 (10,0)
Makrolidantibiotika	16 (13,3)	8 (13,3)
Mukolytika	13 (10,8)	7 (11,7)
nicht steroidale Entzündungshemmer	45 (37,5)	20 (33,3)
Ibuprofen	42 (35,0)	17 (28,3)
Penizilline	42 (35,0)	22 (36,7)
Amoxicillin	22 (18,3)	7 (11,7)
Amoxicillin / Kaliumclavulanat	17 (14,2)	10 (16,7)
Amoxicillin / Clavulansäure	9 (7,5)	7 (11,7)
pharmakotherapeutische Klasse unbekannt	12 (10,0)	2 (3,3)
Chinolon-Antibiotika	8 (6,7)	6 (10,0)
Steroide	31 (25,8)	18 (30,0)
Budesonid	11 (9,2)	10 (16,7)
Ergänzungsmittel	24 (20,0)	17 (28,3)
Natriumchlorid	16 (13,3)	13 (21,7)
Impfstoffe, Toxoide und serologische Mittel	27 (22,5)	10 (16,7)
Influenza-Impfstoffe	21 (17,5)	7 (11,7)
Vitamine und Mineralien	24 (20,0)	8 (13,3)
<b>Begleitende nicht medikamentöse Maßnahmen<sup>b</sup></b>	85 (70,8)	36 (60,0)

Tabelle 15: Angaben zu den in der Studie SUNFISH begleitend eingesetzten Maßnahmen ( $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 2 und 3 [nicht gehfähig])<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Risdiplam + BSC N = 120	Placebo + BSC N = 60
a. keine Daten für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 vorhanden b. Dokumentierte Maßnahmen im Rahmen einer Physiotherapie, einer Ergotherapie oder einer sonstigen Bewegungstherapie. Da die durchgeführten Maßnahmen patientenindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt waren (meist nur eine Patienten bzw. ein Patient pro konkreter Maßnahme), wird auf eine detaillierte Auflistung der einzelnen Maßnahmen verzichtet.		
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie		

Die zur Verfügung stehenden Informationen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie SUNFISH zeigen, dass in beiden Studienarmen nahezu alle Patientinnen und Patienten (je ca. 95 %) mit supportiven, medikamentösen Therapien behandelt wurden. Dabei wurden insbesondere Antibiotika, Bronchodilatoren und Entzündungshemmer eingesetzt. Diese erscheinen im Abgleich mit internationalen Behandlungsempfehlungen adäquat [39].

Für rund 2 Drittel der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen wurde zudem die Durchführung begleitender nicht medikamentöser Maßnahmen entsprechend der Empfehlungen für die Behandlung von SMA [40] dokumentiert. Darunter fallen Physiotherapie, Ergotherapie und sonstige Bewegungstherapien. Inwiefern die Soll-Vorgabe gemäß Studienprotokoll, die Frequenz physiotherapeutischer Maßnahmen während der Studie nicht zu verändern, in der Studie tatsächlich umgesetzt wurde, und ob dadurch eine patientenindividuell optimale Betreuung eingeschränkt war, lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht ableiten.

Zusammenfassend werden die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen [39,40].

**Single-Komparator-Studie SUNFISH bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab**

Für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ist eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie sollte der Studienärztin / dem Studienarzt zu Studienbeginn für den Komparatorarm eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (hier: BSC und Nusinersen [Multi-Komparator-Studie]). Eine Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte dabei patientenindividuell vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.

Eine Single-Komparator-Studie mit BSC als einziger Therapieoption im Vergleichsarm ist nur dann eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen nicht infrage kam. Daher wurde im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, ob die Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH ausschließlich für eine Behandlung mit BSC geeignet waren. Der pU hat keine entsprechende Prüfung vorgenommen. Ihm lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung allerdings auch nicht die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 3 vor (siehe Abschnitt 2.2).

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation sollte sich die Entscheidung zur Behandlung mit Nusinersen *„auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden“* [24]. Über eine Überempfindlichkeit gegen Nusinersen oder einen sonstigen Bestandteil hinaus bestehen keine expliziten Kontraindikationen für die Anwendung von Nusinersen. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass Schwierigkeiten bei der intrathekalen Anwendung unter Umständen bei sehr jungen Patienten sowie bei Patienten mit Skoliose auftreten können. Zwar hatten ca. 2 Drittel der Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH eine Skoliose (siehe Tabelle 16), jedoch ist auch für diese Patientinnen und Patienten die Gabe von Nusinersen nicht per se ausgeschlossen, was der Einschätzung des pU in Modul 3 A Abschnitt 3.2.2 entspricht. Die intrathekale Anwendung von Nusinersen kann in diesem Fall mithilfe von Ultraschall oder anderen bildgebenden Verfahren in Erwägung gezogen werden. Gemäß einer Untersuchung bei Erwachsenen mit SMA ist nur in Einzelfällen (z. B. bei einliegenden Implantaten) die Durchführung einer intrathekalen Injektion gar nicht möglich [49]. Auch ist davon auszugehen, dass das Alter einer intrathekalen Anwendung nicht prinzipiell im Weg steht. In die Studie SUNFISH wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 25 Jahren eingeschlossen.

Inwiefern das Auftreten potenzieller Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion stehen (z. B. Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen) zu einer Entscheidung gegen eine Behandlung mit Nusinersen führt, lässt sich retrospektiv nicht beantworten und obliegt einer individuellen Abwägungsentscheidung der Patientinnen und Patienten (bzw. deren Eltern) unter Einbezug der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes.

Insgesamt liegen keine Informationen vor, die eindeutig dafürsprechen, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie SUNFISH Nusinersen nicht als Therapieoption infrage gekommen wäre. Es ist daher davon auszugehen, dass Nusinersen für einen relevanten Anteil der in der Studie (bzw. Teilpopulation) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine zugelassene und damit grundsätzlich geeignete Therapieoption gewesen wäre. Daher ist eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend, um die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) umzusetzen.

### Zusammenfassung

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 Studie SUNFISH für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 vollständig beschrieben und bewertet.

### Patientencharakteristika

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation mit SMA Typ 3 in der vom pU eingeschlossenen Studie.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risdiplam + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 16
<b>SUNFISH</b>		
Alter bei Screening [Jahre], Median [Min; Max]	13,5 [2; 25]	12,0 [3; 24]
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	50 / 50
geografische Region <sup>a</sup> , n (%)		
Europa	28 (77,8)	14 (87,5)
Rest der Welt	8 (22,2)	2 (12,5)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	25 (69,4)	13 (81,3)
asiatisch	5 (13,9)	1 (6,3)
sonstige <sup>b</sup>	6 (16,7) <sup>c</sup>	2 (12,5) <sup>c</sup>
Anzahl der SMN2-Genkopien, n (%)		
2 Kopien	2 (5,6)	0 (0)
3 Kopien	24 (66,7)	10 (62,5)
4 Kopien	10 (27,8)	6 (37,5)
Alter bei Symptombeginn [Monate], Median [Min; Max]	17 [0; 57]	18 [8; 135]
Krankheitsdauer <sup>d</sup> [Monate], Median [Min; Max]	145 [19; 275]	110 [1; 243]
Stehfähigkeit, n (%)		
kann stehen	11 (30,6)	4 (25,0)
kann nicht stehen	25 (69,4)	12 (75,0)
Gehfähigkeit, n (%)		
kann gehen	3 (8,3)	1 (6,3)
kann nicht gehen	33 (91,7)	15 (93,8)
höchster erreichter motorischer Meilenstein, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risdiplam + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 16
Vorliegen einer Skoliose, n (%)		
ja	24 (66,7)	11 (68,8)
nein	12 (33,3)	5 (31,3)
Skoliose-Krümmungsgrad, n (%)		
< 10	8 (22,2)	3 (18,8)
10–40	7 (19,4)	4 (25,0)
> 40	9 (25,0)	4 (25,0)
unbekannt	12 (33,3)	5 (31,3)
Skoliose-Operation vor dem Screening, n (%)		
ja	5 (13,9)	4 (25,0)
nein	23 (63,9)	10 (62,5)
unbekannt	8 (22,2)	2 (12,5)
Patientinnen und Patienten mit Rollstuhl, n (%)	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie, n (%)	k. A.	k. A.
RULM Gesamtpunktzahl, MW (SD)	25,6 (6,6)	25,3 (7,1)
MFM-32 Gesamtpunktzahl, MW (SD)	54,4 (9,6)	55,1 (9,6)
HFSME Gesamtpunktzahl, MW (SD)	25,5 (12,8)	24,8 (13,5)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (6,3) <sup>e</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Angaben zur geografischen Region wurden aus den Subgruppenanalysen entnommen		
b. schwarz oder afrikanisch oder unbekannt (Bezeichnungen des pU)		
c. eigene Berechnung		
d. operationalisiert als Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieinitiierung		
BSC: Best supportive Care; HFSME: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; MFM 32: Motor Function Measure – 32 Items; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; w: weiblich		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren im Median etwa 13 Jahre alt, zu ca. 50 % weiblich und stammten überwiegend aus Europa. Rund 2 Drittel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte 3 SMN2-Genkopien. Das Alter bei Symptombeginn lag in beiden Behandlungsarmen im Median bei ca. 18 Monaten, was dem definierten Erstmanifestationsalter bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 entspricht [50,51]. Zu Studienbeginn konnten armübergreifend ungefähr 71 % der Patientinnen und Patienten nicht stehen. Entgegen den Einschlusskriterien waren 4 Patientinnen und Patienten gehfähig. Bei etwa 2 Dritteln lag eine

Skoliose vor. Die in der Studie eingesetzten Instrumente zur Erfassung der motorischen Funktionen im Studienverlauf (MFM-32, RULM, HFSME) zeigten in beiden Behandlungsarmen zu Studienbeginn jeweils vergleichbare Werte.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 17 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SUNFISH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNFISH als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die für die Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3) vorgelegten Ergebnisse der Studie SUNFISH auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Die Population umfasse Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 25 Jahren und Ausschlusskriterien bezüglich des Schweregrads einer Skoliose würden nicht vorliegen. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten seien in Nordamerika und Europa eingeschlossen worden und kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter bei Symptombeginn habe für die Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 bei ca. 18 Monaten gelegen und entspräche damit dem SMA Typ 3, der per definitionem einen Krankheitsbeginn um den 18. Lebensmonat zeige. Über 90 % der Patientenpopulation wiese mehr als 2 Kopien des SMN2-Gens aus. In der Gesamtschau sei die SMA Typ 3-Population der Studie SUNFISH daher sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Anzumerken ist, dass zwar ein Großteil der in die Studie SUNFISH eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 in Europa behandelt wurde (armübergreifend ca. 80 %, siehe Tabelle 16), allerdings stammen maximal 4 Patientinnen und Patienten aus

Deutschland (Angaben liegen nur für die Gesamtpopulation vor [47]). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die Versorgungsstandards auch innerhalb europäischer Länder unterscheiden [52], ist durch die Ausführungen des pU nicht eindeutig belegt, dass der Versorgungskontext der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 der SUNFISH-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Hinsichtlich der Versorgung mit supportiven Maßnahmen wird jedoch davon ausgegangen, dass die internationalen Behandlungsempfehlungen [39,40] in den beteiligten Studienländern weitgehend umgesetzt wurden (siehe Text zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf S. 46). Auch die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen (siehe Modul 4 A, S. 118 ff.) sind aufgrund der geringen Patientenzahlen in der untersuchten Teilpopulation nicht geeignet, um sich der Frage des Versorgungskontextes zu nähern. Aufgrund der Unterschiede in der Versorgung der SMA-Patientinnen und -Patienten innerhalb Europas (siehe oben), ist unabhängig davon die vom pU vorgelegte Aufteilung des Subgruppenmerkmals „Region“ (Europa / Rest der Welt) keine geeignete Operationalisierung.

## **2.5.2 Ergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie**

### **2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte**

Folgende patientenrelevante Endpunkte sollten für die vom pU eingeschlossene Studie SUNFISH dargestellt werden:

- Mortalität
- Morbidität
  - Grob- und Feinmotorik mithilfe des Instruments MFM-32
  - motorische Funktion der oberen Extremitäten mithilfe des Instruments Upper Limb Module Test; revised version (RULM)
  - motorische Funktionsfähigkeit mithilfe des Instruments Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HF MSE)
  - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 18 zeigt, für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 18: Matrix der Endpunkte, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Grob- und Feinmotorik (MFM-32)	Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)	Motorische Funktionsfähigkeit (HFME)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
SUNFISH	ja	ja	ja	ja	ja <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja

a. In der Studie SUNSHINE wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.  
 b. ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre  
 c. Endpunkt nicht erhoben  
 d. relevanter Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Sauerstoffsättigung erniedrigt, Schlafapnoe-Syndrom; siehe Tabelle 28); die vom pU zusätzlich vorgelegten Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen, die auf die Grunderkrankungen zurückzuführen sind, sind nicht verwertbar (siehe Fließtext).

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFME: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SMA: spinale Muskelatrophie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## Morbidität

### Motorik

#### MFM-32 (Grob- und Feinmotorik)

Der MFM-32 untersucht die motorische Funktion speziell bei Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen einschließlich der SMA [53-55]. Das Instrument umfasst 32 Testelemente, die die physische Funktion in 3 Dimensionen bewerten (D1: Stehen, Positionswechsel, Gehen; D2: axiale und proximale motorische Funktion; D3: distale motorische Funktion der Extremitäten). Die Testelemente werden jeweils aus einer 4-Punkte-Likert-Skala bewertet (0: Die Aufgabe kann nicht begonnen werden oder die Ausgangsposition

kann nicht beibehalten werden; 1: Die Aufgabe wird teilweise ausgeführt; 2: Die Aufgabe wird unvollständig oder fehlerhaft [mit ausgleichenden / unkontrollierten Bewegungen oder nur sehr langsam] ausgeführt; 3: Die Aufgabe wird vollständig und „normal“ ausgeführt). Die Punkte werden summiert und dann auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Motorik bedeuten. Die Erhebung in der Studie SUNFISH fand im 1. Jahr alle 4 Monate statt und im 2. Jahr halbjährlich.

Der pU legt im Dossier für den Gesamtscore Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen (vom pU als Hauptanalyse bezeichnet) und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der MFM-32-Gesamtpunktzahl um  $\geq 3$  bzw.  $\geq 0$  Punkte; vom pU als ergänzende Analysen bezeichnet) vor. Für die einzelnen Domänen legt der pU keine Auswertungen vor. Deren ergänzende Auswertung würde ggf. eine differenziertere Bewertung ermöglichen, da einige Testelemente insbesondere der Domäne D1 zur erfolgreichen Bewältigung eine Gehfähigkeit voraussetzen [53] und in die Studie SUNFISH ausschließlich nicht gehfähige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Gesamtscore in Form der Mittelwertdifferenzen dargestellt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da die vom pU gewählten Responsekriterien aufgrund der hohen Komplexität des Instruments nicht augenscheinlich ist. Zudem sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) [36,56], was bei den genannten Responsekriterien nicht der Fall ist.

#### *HFMSE (Motorische Funktionsfähigkeit)*

Mit dem HFMSE können motorische Fähigkeiten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 ab einem Alter von 2 Jahren überprüft werden. Das Instrument umfasst 33 Testelemente und operationalisiert überwiegend grobmotorische Funktionen (Positionswechsel im Liegen, Krabbeln, Aufstehen über den Kniestand, Stehen, Gehen und Springen) [57-60]. Die ursprüngliche Skala (Hammersmith Function Motor Scale [HFMS]) mit 20 Testelementen wurde dafür um 13 zusätzliche Testelemente erweitert, um die Bewertung von gehfähigen SMA-Patientinnen und Patienten zu ermöglichen [60,61]. Die Testelemente werden jeweils auf einer Drei-Punkte-Skala (0: ist nicht in der Lage, 1: ist mit Hilfestellung in der Lage, 2: ist ohne Hilfe in der Lage) bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 66 ergibt. Höhere Werte bedeuten eine bessere motorische Funktionalität. Die Erhebung in der Studie SUNFISH fand im 1. Jahr alle 4 Monate statt und im 2. Jahr halbjährlich.

Der pU legt im Dossier Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen (vom pU als Hauptanalyse bezeichnet) und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der HFMSE-Gesamtpunktzahl um  $\geq 2$  bzw.  $\geq 0$  Punkte; vom pU als ergänzende Analysen bezeichnet) vor.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse in Form der Mittelwertdifferenzen dargestellt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da die vom pU gewählten Responsekriterien aufgrund der hohen Komplexität des Instruments nicht augenscheinlich ist und nicht den aktuellen methodischen Vorgaben entspricht (siehe oben [36,56]).

#### *RULM (Motorische Funktion der oberen Extremitäten)*

Der RULM ist ein Instrument zur Untersuchung der motorischen Funktion der oberen Extremitäten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 [62,63]. Validität und Reliabilität wurden gezeigt. Das Instrument umfasst 19 Elemente zur Testung der proximalen und distalen motorischen Funktionen der Arme und Hände sowie ein Eingangs-Element zur Klassifikation der Funktionalität. 18 der 19 Testelemente werden mit einer Drei-Punkte-Skala (0: ist nicht in der Lage, 1: ist in der Lage [modifizierte Aufgabe], 2: ist ohne Schwierigkeiten in der Lage), 1 Testelement wird mit einer Zwei-Punkte-Skala (0: ist nicht in der Lage, 1: ist in der Lage) bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 37 ergibt. Eine höhere Gesamtpunktzahl entspricht einem besseren Funktionsstatus. Der RULM bietet eine sinnvolle Ergänzung zu den Instrumenten MFM-32 und HFMSE, um speziell die Funktionalität der oberen Extremitäten zu überprüfen. Die Erhebung in der Studie SUNFISH fand im 1. Jahr alle 4 Monate statt und im 2. Jahr halbjährlich.

Der pU legt im Dossier Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen (vom pU als Hauptanalyse bezeichnet) und von Responderanalysen (vom pU als ergänzende Analysen bezeichnet) vor.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse in Form der Mittelwertdifferenzen dargestellt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der MFM-32 Gesamtpunktzahl um  $\geq 2$  bzw.  $\geq 0$  Punkte) werden nicht dargestellt, da die vom pU gewählten Responsekriterien aufgrund der hohen Komplexität des Instruments nicht augenscheinlich ist und nicht den aktuellen methodischen Vorgaben entspricht (siehe oben [36,56]).

#### ***Funktionsbezogene Unabhängigkeit***

##### *SMA Independence Scale (SMAIS)*

Der pU legt mit dem SMAIS ein weiteres Instrument vor, das gemäß seinen Angaben speziell für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 entwickelt wurde, um die funktionsbezogene Unabhängigkeit zu bewerten. Der SMAIS enthält 29 Testelemente, mit denen bewertet wird, wie viel Unterstützung innerhalb der letzten 7 Tage von einer anderen Person benötigt wird, um Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (z. B. Haare waschen, Kleidung anziehen, Nahrungsaufnahme). Der pU ordnet das Instrument der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Das Instrument wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Der SMAIS bildet nicht, wie vom pU beschrieben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Skalen zur Erhebung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten den Einfluss der Erkrankung auf die psychische, physische und soziale Funktion bzw. Wohlbefinden betrachten und mindestens diese Dimensionen abbilden [64-66]. Die mit dem SMAIS erhobenen Aspekte fragen jedoch überwiegend alltagspraktische Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten ab, die augenscheinlich der Morbidität zuzuordnen sind. Zur Abfrage der Morbidität sind jedoch in der Studie SUNFISH mehrere, validierte Instrumente eingesetzt worden, die auch in der Nutzenbewertung dargestellt werden (siehe oben) und die ebenfalls alltagspraktische Fähigkeiten abbilden (z. B. MFM-32 [67]). Darüber hinaus legt der pU keine Validierung in Modul 4 A vor. Auf eine zusätzliche Betrachtung des SMAIS wird daher verzichtet.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Bei der Erfassung der SUEs wurden Ereignisse miterhoben, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (siehe Tabelle 28, z. B. Sauerstoffsättigung erniedrigt, Schlafapnoe-Syndrom). Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Zwar stellt der pU in Anhang 4-G des Dossiers auch Raten unter Ausschluss von Ereignissen, die auf die Grunderkrankungen zurückzuführen sind, dar (0 vs. 4 Patientinnen und Patienten mit mind. 1 Ereignis unter Ausschluss krankheitsbezogener Ereignisse mit eng gefasster Definition bzw. 0 vs. 3 Patientinnen und Patienten unter Ausschluss krankheitsbezogener Ereignisse mit breit gefassten Definition). Da jedoch aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht hervor geht, welche Ereignisse dabei jeweils berücksichtigt bzw. ausgeschlossen wurden, sind auch diese Ergebnisse nicht interpretierbar. Die Ergebnisse zu SUEs werden daher nicht dargestellt.

#### **2.5.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 19 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 19: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Grob- und Feinmotorik (MFM-32)	Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM)	Motorische Funktionsfähigkeit (HFMSE)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	
SUNFISH	N	N	N	N	N	N	– <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	N	N	
a. Endpunkt nicht erhoben b. relevanter Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Sauerstoffsättigung erniedrigt, Schlafapnoe-Syndrom; siehe Tabelle 28 sowie Abschnitt 2.5.2.1) BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SMA: spinale Muskelatrophie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Grob- und Feinmotorik (MFM-32), Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM), Motorische Funktionsfähigkeit (HFMSE), Abbruch wegen UEs sowie dem spezifischen UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs) als niedrig eingeschätzt. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, der pauschal für alle Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

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 (siehe Abschnitt 2.5.2.1) und es wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

### 2.5.2.3 Ergebnisse

Die Tabelle 20 und Tabelle 21 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Risdiplam + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs sowie Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang C.1.

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam + BSC		Placebo + BSC		Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>SUNFISH (Datenschnitt 06.09.2019<sup>a</sup>)</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	36	0 (0)	16	0 (0)	–
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	36	33 (91,7)	16	15 (93,8)	–
SUEs			keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>		
Abbruch wegen UEs	36	0 (0)	16	0 (0)	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	36	8 (22,2)	16	0 (0)	–; 0,044 <sup>d</sup>
<p>a. In die Analyse gingen für jede Patientin bzw. jeden Patienten jeweils die ersten 12 Monate der randomisierten Behandlung ein.</p> <p>b. operationalisiert über die in der Studie aufgetretenen UEs Grad 5 (UEs, die zum Tode führen)</p> <p>c. relevanter Anteil an Ereignissen der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (z. B. Sauerstoffsättigung erniedrigt, Schlafapnoe-Syndrom; siehe Tabelle 28 sowie Abschnitt 2.5.2.1)</p> <p>d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [68]]). Keine Darstellung von Effektschätzung und KIs, da nicht informativ</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMA: spinale Muskelatrophie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam + BSC			Placebo + BSC			Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW <sup>b</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>SUNFISH (Datenschnitt 06.09.2019<sup>c</sup>)</b>							
<b>Morbidity</b>							
Grob- und Fein- motorik (MFM-32) <sup>d, e</sup>	35	54,4 (9,6)	0,9 (0,5)	14	55,1 (9,6)	-0,6 (0,7)	1,48 [-0,29; 3,24]; k. A.
Motorische Funktion der oberen Extremitäten (RULM) <sup>f</sup>	34	25,6 (6,6)	1,7 (0,4)	15	25,3 (7,1)	-0,5 (0,6)	2,19 [0,71; 3,67]; k. A. Hedges' g: 0,91 [0,28; 1,53]
Motorische Funktions- fähigkeit (HFMSE) <sup>g</sup>	34	25,5 (12,8)	0,2 (0,6)	15	24,8 (13,5)	-0,7 (0,9)	0,89 [-1,30; 3,07]; k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>h, i</sup>	21	74,5 (20,9)	4,3 (2,8)	8	72,5 (22,2)	2,1 (4,3)	2,17 [-8,33; 12,66]; k. A.
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben						
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Alter (Stratifizierungsvariable), Ausgangswert, Visite als unabhängige Variablen, sowie Interaktion zwischen Behandlung und Visite als auch Ausgangswert und Visite</p> <p>c. In die Analyse gingen für jede Patientin bzw. jeden Patienten jeweils die ersten 12 Monate der randomisierten Behandlung ein.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten bessere Motorik; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplam. Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte. Für die einzelnen Domänen D1, D2, D3 legt der pU keine separaten Auswertungen vor (siehe auch Abschnitt 2.5.2.1).</p> <p>e. Effektschätzung gemäß „Treatment Policy Estimand“ (Hauptanalyse des pU): Analysen basierend auf diesem Estimanden ignorieren das Auftreten von interkurrenten Ereignissen, in diesem Fall die Einnahme verbotener Begleitmedikation (betrifft in der Studie 1 Patientin / Patient, die /der mit Nusinersen behandelt wurde [30]). Die Analyse unter Ausschluss dieser Patientin / dieses Patienten („Hypothetical strategy estimand“) unterscheidet sich nicht von der Hauptanalyse des pU.</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten bessere motorische Funktionalität; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 37 Punkte</p> <p>g. Höhere Werte bedeuten bessere motorische Funktionalität; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für die Intervention. Skalenspannweite: 0 bis 66 Punkte</p> <p>h. ausgefüllt von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Risdiplam minus Placebo) bedeuten einen Vorteil für Risdiplam. Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>i. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum EQ-5D VAS mit einem Responsekriterium von 10 Punkten sind in Anhang C.2 ergänzend dargestellt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;          G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFSME: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RULM: Upper Limb Module Test (revised version); SD: Standardabweichung; SMA: spinale Muskelatrophie; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie SUNFISH für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 dargestellt. Für alle verwertbaren Ergebnisse liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (siehe Tabelle 17).

### **Mortalität**

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

### **Morbidität**

#### ***Grob- und Feinmotorik (MFM-32)***

Für die mittlere Veränderung des Endpunkts Grob- und Feinmotorik gemessen über das Instrument MFM-32 zeigt sich in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 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.

#### ***Motorische Funktionsfähigkeit (HFMSE)***

Für die mittlere Veränderung des Endpunkts Motorische Funktionsfähigkeit gemessen über das Instrument HFMSE zeigt sich in der Teilpopulation mit SMA Typ 3 zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Die VAS wurde nur von Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  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 (siehe Abschnitt 2.5.2.1).

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

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 (siehe Abschnitt 2.5.2.1).

### ***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.

#### **2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie SUNFISH sollten folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt werden:

- Alter der Patientinnen und Patienten beim Screening (2 bis 5 Jahre / 6 bis 11 Jahre / 12 bis 17 Jahre / 18 bis 25 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- frühere Skoliose- oder Hüftoperation (ja / nein)
- SMN2-Genkopienzahl (1 / 2 / 3 / 4 Genkopien)

Die Ergebnisse für die Subgruppenmerkmale Alter und SMN2-Genkopienzahl sind insgesamt nicht verwertbar, da nicht alle Subgruppen > 10 Patientinnen und Patienten enthalten. Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter erscheint auch eine Zusammenfassung aufgrund der altersabhängigen, hohen Variabilität der klinischen Manifestationen nicht sinnvoll. Das sieht auch der pU so. Unabhängig davon ist auch eine Zusammenfassung von Subgruppen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich, da nicht für alle Subgruppen Ergebnisse zur Verfügung standen.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU legt Subgruppenanalysen bzw. Interaktionstests für alle relevanten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts EQ-5D VAS vor. Für diesen Endpunkt legt der pU keine Subgruppenanalysen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Operationalisierung (mittlere Veränderung zu Woche 52) vor.

Für die verfügbaren Endpunkte wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

### **2.5.2.5 Zusammenfassung**

Die vom pU vorgelegte Studie SUNFISH ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass in der Studie SUNFISH die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) nicht umgesetzt ist (siehe Text zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf S. 46). Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SUNFISH für die Teilpopulation mit SMA Typ 3 ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird basierend auf diesen Daten jedoch nicht abgeleitet.

### **2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC) bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf der Teilpopulation der Studie SUNFISH mit SMA Typ 3 einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

## **2.6 Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten**

### **2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA ab einem Alter von 2 Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen SMN2-Genkopien 2 verschiedene Patientenpopulationen (siehe Tabelle 4). Diese werden nachfolgend gemeinsam beschrieben.

Der pU berücksichtigt die Fragestellung der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA mit 1 bis 4 SMN2-Genkopien in seinem Dossier nicht. Er verweist in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 Bezug nehmend auf eine Publikation von Calucho 2018 [69] darauf, dass das Vorhandensein von 1 bis 4 SMN2-Genkopien sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 manifestiert. Dieser Interpretation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Risdiplam wird nicht gefolgt. Aktuell umfasst die Zulassung auch Patientinnen und Patienten ab 2 Monaten mit 1 bis 4 SMN2-Genkopien und einer ausschließlich genetischen Diagnose, also ohne klinische Symptome [30,38].

Für die Nutzenbewertung wurde die Vollständigkeit des Studienpools mithilfe einer Studienregisterrecherche zu Risdiplam überprüft (letzte Suche am 04.05.2021, Suchstrategien siehe Anhang A). Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurde eine potenziell relevante Studie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die 1-armige Studie RAINBOWFISH [30,70,71] mit präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA, die zu Studienbeginn (Tag 1 der Behandlung) < 6 Wochen alt waren. Die Studie ist laufend und das Studienende ist gemäß Angaben des pU für 2026 vorgesehen [46]. Da aktuell noch keine

Ergebnisse für präsymptomatische Patientinnen und Patienten vorliegen, hat die fehlende Berücksichtigung dieser Fragestellung 4 durch den pU für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen.

### **2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (je nach Anzahl der SMN2-Genkopien Nusinersen bzw. eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, siehe Tabelle 4) bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser präsymptomatische Patientinnen und Patienten in seiner Bewertung gar nicht betrachtet.

## **2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>b</sup>
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC <sup>c, d</sup>	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 <sup>c, d</sup>	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 (siehe Abschnitt 2.3.4). 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.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die SMA nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Risdiplam [38]. Demnach wird Risdiplam angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patientinnen und Patienten 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 SMN2-Gens.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 4 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit
  - SMA Typ 1 (Fragestellung 1)
  - SMA Typ 2 (Fragestellung 2)
  - SMA Typ 3 (Fragestellung 3)
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten (Fragestellung 4) mit
  - 1 bis 3 SMN2-Genkopien (Fragestellung 4a)
  - 4 SMN2-Genkopien (Fragestellung 4b)

Der pU macht zur Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten keine Angaben im Dossier.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

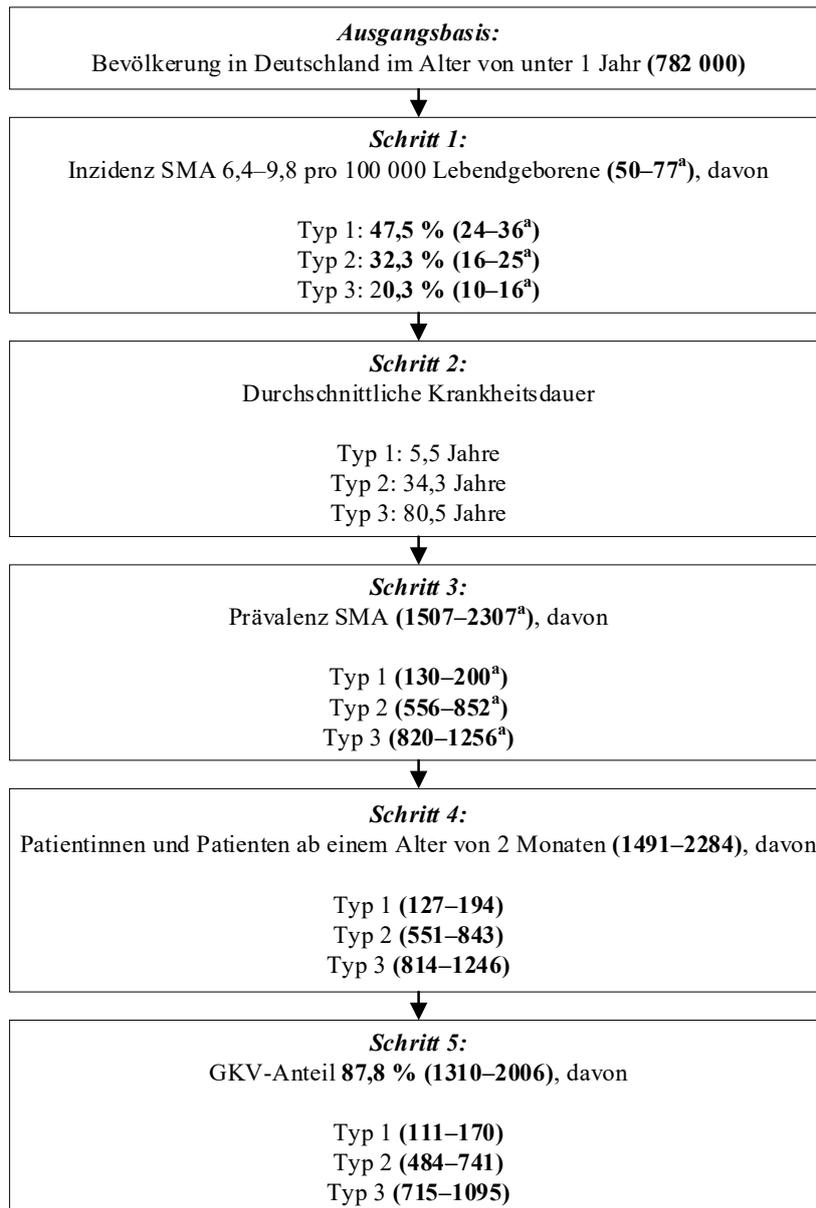
Der pU führt unter anderem aus, dass für Patientinnen und Patienten, bei denen gegenwärtig ausschließlich BSC als Therapieoption infrage kommt, ein großer Bedarf für eine krankheitsmodifizierende und risikoarme Therapieoption besteht.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dabei stellt er sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung auf Basis einer Spanne zur

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation dar. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnungen auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SMA: spinale Muskelatrophie

Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

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 2021 heran. Den Ergebnissen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) [72] entnimmt er eine Anzahl von 782 000 unter 1-Jährige für das Jahr 2021.

### **Schritt 1: Inzidenz der SMA**

Für die Berechnung der inzidenten Fälle im Betrachtungsjahr verweist der pU auf eine retrospektive Untersuchung von König et al. (2019) [73]. Darin wurden zwischen Mai 2017 und August 2018 neuromuskuläre Zentren, humangenetische Institute und Patientenregister in Deutschland befragt. 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 Patientinnen und Patienten) wurde nach dem jeweiligen Geburtsjahr ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Lebendgeborenen in Deutschland desselben Jahres gesetzt. Daraus ergeben sich Inzidenzen der SMA pro 10 000 Lebendgeborenen für die Jahre 1995 bis 2017, die den Ergebnissen der Publikation von König et al (2019) zu entnehmen sind.

Der pU ordnet die Werte der ermittelten Inzidenzen für die Jahre 1995 bis 2017 von König et al. (2019) aufsteigend nach ihrer Größe. Anschließend legt er für die Schätzung einer Untergrenze zur Inzidenz der SMA pro 100 000 Lebendgeburten den Wert des 1. Quartils und für die Schätzung einer Obergrenze den Wert des 3. Quartils zugrunde. Daraus ergibt sich eine Spanne von 6,4 bis 9,8 Patientinnen und Patienten mit SMA pro 100 000 Lebendgeborenen.

Für die Einteilung der Patientinnen und Patienten nach ihrem Phänotyp verweist der pU ebenfalls auf die Publikation von König et al. (2019) [73]. Demnach lieferten lediglich die neuromuskulären Zentren und die Patientenregister Angaben zu den jeweiligen Phänotypen (Angaben zu 724 der insgesamt 1287 Patientinnen und Patienten). Für ausschließlich über humangenetische Institute identifizierte Patientinnen und Patienten mit SMA liegen keine Angaben zu den jeweiligen Phänotypen vor. Der pU nimmt daher eine Zuordnung zu den SMA-Typen 1, 2 und 3 auf Basis des Zeitpunktes der genetischen Diagnosestellung vor (Typ 1: Diagnose innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, Typ 2: Diagnose zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat und Typ 3: Diagnose nach dem 18. Lebensmonat). Hierdurch war eine Zuordnung von weiteren 525 der insgesamt 1287 Patientinnen und Patienten möglich. Für 38 Patientinnen und Patienten ist aufgrund fehlender Daten eine Zuordnung weder mit 1. noch mit 2. Methode möglich. Unter Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit berichteter klinischer Diagnostik und derjenigen, die ausschließlich über den Zeitpunkt der genetischen Diagnosestellung einem SMA Typ zugeordnet wurden, schätzt der pU Anteilswerte von 47,5 % für SMA Typ 1, 32,3 % für SMA Typ 2 und 20,3 % für SMA Typ 3 unter den inzidenten Patientinnen und Patienten mit SMA.

Übertragen auf die Ausgangsbasis ergibt sich durch eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben des pU insgesamt eine Anzahl von 50 bis 77 inzidenten Fällen im Betrachtungsjahr, davon 24 bis 36 mit SMA Typ 1, 16 bis 25 mit SMA Typ 2 und 10 bis 16 mit SMA Typ 3.

## **Schritt 2: durchschnittliche Krankheitsdauer der SMA**

Der pU gibt an, dass sich die Anzahl der prävalenten Fälle mit SMA unter der Annahme einer stabilen Bevölkerungsentwicklung über die Inzidenz multipliziert mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer der SMA schätzen lässt. Hierfür ermittelt er zunächst in mehreren Schritten die durchschnittliche Krankheitsdauer der SMA für die einzelnen Phänotypen. Der pU verweist auf eine Publikation von Lally et al (2017) [74] zu einer Schätzung der Anzahl prävalenter Fälle mit SMA Typ 1, 2 und 3 in den USA für das Jahr 2016. Die Autorinnen und Autoren zogen dazu publizierte Angaben zu dem Anteil der SMA bei Neugeborenen, zu den Anteilen der Phänotypen 1 bis 3, zum Zeitpunkt des Symptombeginns sowie zu den Überlebenschancen heran.

- Der pU entnimmt der Publikation zunächst einen mittleren geschätzten Anteil von 9,4 Patientinnen und Patienten mit SMA pro 100 000 Lebendgeborene.
- Mithilfe der Verteilung zu den Phänotypen aus derselben Publikation (Typ 1: 58 %, Typ 2: 29 % und Typ 3: 13 %) sowie den Angaben zur Anzahl der Lebendgeburten im Jahr 2016 aus den USA [75] errechnet der pU die Anzahl inzidenter Patientinnen und Patienten getrennt nach SMA Typ 1, 2 und 3 in den USA für das Jahr 2016.
- Anschließend teilt der pU die Anzahl der von Lally et al. (2017) [74] entnommenen prävalenten Fälle, ebenfalls getrennt nach SMA Typ 1, 2 und 3, durch die Anzahl der von ihm berechneten inzidenten Fälle.

Der pU weist auf dieser Basis eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 5,5 Jahren für SMA Typ 1, 34,3 Jahre für SMA Typ 2 und 80,5 Jahre für SMA Typ 3 aus.

## **Schritt 3: prävalente Fälle mit SMA**

Für die Schätzung der Anzahl prävalenter Fälle mit SMA in Deutschland multipliziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten je Phänotyp aus Schritt 1 mit den entsprechenden durchschnittlichen Krankheitsdauern aus Schritt 2. Auf diese Weise ergibt sich eine Anzahl von 130 bis 200 Fälle mit SMA Typ 1, 556 bis 852 Fälle mit SMA Typ 2 und 820 bis 1256 Fälle mit SMA Typ 3. Dies entspricht einer Prävalenz von insgesamt 1507 bis 2307 Patientinnen und Patienten mit SMA in Deutschland.

## **Schritt 4: Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten**

Da das Anwendungsgebiet von Risdiplam gemäß Fachinformation [38] nur Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten umfasst, reduziert der pU die Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten um diejenigen, die im November und Dezember des Betrachtungsjahres geboren werden und dementsprechend noch nicht Teil der Zielpopulation sind. Unter der Annahme, dass sich die Geburten in Deutschland gleichmäßig über das Jahr verteilen, zieht der pU 16,7 % der im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 vom Ergebnis aus Schritt 3 ab. Insgesamt weist der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 127 bis 194 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1, 551 bis 843

Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 814 bis 1246 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 in der Zielpopulation aus.

### **Schritt 5: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [76,77] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 1310 bis 2006 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon 111 bis 170 mit SMA Typ 1 (Fragestellung 1), 484 bis 741 mit SMA Typ 2 (Fragestellung 2) und 715 bis 1095 mit SMA Typ 3 (Fragestellung 3).

Zur Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten (Fragestellung 4) in der GKV-Zielpopulation macht der pU keine Angaben.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Nachfolgend wird auf die wesentlichen zu beachtenden Aspekte der Herleitung näher eingegangen:

#### ***Zu Schritt 1***

Die Angaben zur Inzidenz der SMA beruhen auf einer Befragung von neuromuskulären Zentren, humangenetischen Instituten und Patientenregistern in Deutschland [73]. Wie die Autorinnen und Autoren selbst angeben, kann es sich bei der ausgewiesenen Inzidenz um eine Unterschätzung handeln, da Patientinnen und Patienten ggf. von keiner der berichtenden Quellen erfasst wurden. Nähere Angaben zu den Rücklaufquoten der angefragten Einrichtungen lassen sich der Publikation zwar nicht entnehmen, jedoch nahmen beispielsweise nur 32 von 72 identifizierten neuromuskulären Zentren an der Erhebung teil. Dies kann in einer Unterschätzung der Patientenzahlen resultieren. Zudem werden in einer aktuellen Publikation zum Neugeborenen-Screening in 2 deutschen Bundesländern vergleichsweise höhere Inzidenzzahlen von ca. 14,5 Fällen mit SMA pro 100 000 Lebendgeborenen berichtet [78].

Der pU nimmt für diejenigen Patientinnen und Patienten, zu denen in der Publikation von König et al. (2019) [73] kein Phänotyp berichtet wurde, eine Zuteilung zu einem Phänotyp anhand des genetischen Diagnosezeitpunktes vor. Die Publikation von König et al. enthält zusätzlich eine Auswertung zu 390 Patientinnen und Patienten, für die Angaben sowohl zum Zeitpunkt der genetischen Diagnose als auch zum Phänotyp vorliegen. Aus dieser Auswertung ergibt sich, dass der Zeitpunkt der genetischen Diagnosestellung nur bedingt eine Zuordnung zu den SMA-Typen zulässt. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit genetischer Diagnose zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat und ab dem 18. Lebensmonat können demnach nicht regelhaft dem SMA Typ 2 bzw. 3 zugeordnet werden.

Im Abgleich mit dem vorangegangenen Verfahren zu Onasemnogen-Aparvovec [79] ist der vom pU geschätzte Anteil an Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 an den inzidenten Fällen verhältnismäßig gering (47,5 % versus 60 %) und die Anteile für die SMA Typen 2 und

3 dementsprechend höher (32,3 % versus 30 % für Typ 2 und 20,3 % versus 10 % für Typ 3). Die Verteilung der Phänotypen an den neu diagnostizierten symptomatischen Patientinnen und Patienten in Deutschland ist mit Unsicherheit versehen, weshalb eine Schätzung auf Basis einer Spanne angemessener wäre.

### ***Zu Schritt 2***

Hinsichtlich der Publikation von Lally et al. (2017) [74] ist zu berücksichtigen, dass die über internationale Daten gewonnenen Überlebenswahrscheinlichkeiten, mit der die prävalenten Patientinnen und Patienten geschätzt wurden, zum Teil stark voneinander abweichen und nicht davon ausgegangen werden kann, dass diese über die Zeit konstant bleiben. Die Autorinnen und Autoren rechnen damit, dass sich die Anzahl der mit SMA lebenden Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Versorgung tendenziell erhöht. Andererseits weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass möglicherweise vor allem Patientinnen und Patienten an den zugrunde liegenden Studien teilgenommen haben, die eine engmaschige Versorgung erhalten. Diese gegenläufigen Abweichungen führen zu Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen durchschnittlichen Überlebensdauer.

### ***Zu Schritt 3***

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Nusinersen aus dem Jahr 2021 [13] wurden zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation u. a. literaturbasierte Angaben zur Prävalenz der SMA herangezogen. Anhand dieser Angaben wurde insgesamt eine niedrigere Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten geschätzt als im vorliegenden Verfahren. Für die SMA Typen 2 und 3 wurde beispielsweise eine Prävalenz von 1,21 Betroffenen pro 100 000 Einwohner angesetzt. Bezieht man die im vorliegenden Verfahren geschätzten absoluten Prävalenzangaben für dieselben Phänotypen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (ca. 83,1 Mio. Einwohner [80]) ergibt sich eine wesentlich höhere Prävalenz von ca. 1,66 bis 2,54 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 oder SMA Typ 3 pro 100 000 Einwohner. Die Gründe für diesen Unterschied liegen in den unterschiedlichen Quellen und Herleitungswegen zur Prävalenz. Während in dem Dossier zu Nusinersen die Prävalenzangabe für das Jahr 2007 direkt aus einer Quelle [81] anhand von Daten aus Nordengland entnommen wurde, leitet der pU in dem vorliegenden Dossier die Prävalenz über die Inzidenz und die Krankheitsdauer getrennt nach SMA-Typen anhand mehrerer Quellen [73,74] her. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auf den verhältnismäßig hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3; siehe Schritt 1) hinzuweisen, der sich aufgrund der längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer für diese Typen in einer höheren Anzahl prävalenter Fälle niederschlägt.

### ***Zu Schritt 4***

Der Abzug von 16,7 % der inzidenten Patientinnen und Patienten vom Ergebnis aus Schritt 3 aufgrund der Einschränkung der Anwendung von Risdiplam ab einem Alter von 2 Monaten ist nur bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 nachvollziehbar, da diejenigen mit SMA Typ 2 und SMA Typ 3 zum Diagnosezeitpunkt bereits älter als 2 Monate sind. Der vom pU

vorgenommene Abzug des Anteils von allen inzidenten Patientinnen und Patienten hat jedoch nur geringen Einfluss auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### ***Gesamtbewertung***

Die vom pU angegebene Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt im Abgleich mit dem vorangegangenen Verfahren zu Nusinersen mit einem ähnlichen Anwendungsgebiet [13] insbesondere für die Obergrenze wesentlich höher (1310 bis 2006 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier versus 1022 bis 1186 Patientinnen und Patienten im vorangegangenen Verfahren [13]). Bei einem Vergleich der Anzahl der Patientinnen und Patienten unterteilt nach Phänotypen ist die im vorliegenden Dossier ausgewiesene Spanne der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 höher während die Spanne für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 etwas niedriger ist. Damit lässt sich maßgeblich die vorliegende höhere Gesamtprävalenz der Patientinnen und Patienten mit SMA erklären, siehe dazu Schritt 3 im Abschnitt zur Bewertung des Vorgehens des pU. Sowohl in der vorliegenden Herleitung als auch in derjenigen des vorangegangenen Verfahrens sind verschiedene Unsicherheiten in den Herleitungsschritten zu berücksichtigen. Eine abschließende Bewertung welches Vorgehen eine plausiblere Schätzung darstellt, ist aus diesem Grund nicht möglich.

Um den Unsicherheiten der bislang vorgelegten Herleitungswegen gerecht zu werden, ist die Bildung einer breiteren Spanne für die einzelnen Fragestellungen aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren zu Nusinersen [13] empfehlenswert. Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.

Es ist darauf hinzuweisen, dass zudem mit einer nochmalig höheren Anzahl prävalenter Patienten gerechnet werden kann, falls sich die höhere Inzidenz aus einer aktuellen Publikation aus Deutschland mit Daten zum Neugeborenencreening [78] auf Dauer bestätigt wird, siehe dazu Schritt 1 im Abschnitt zur Bewertung des Vorgehens des pU.

### ***Präsymptomatische Patientinnen und Patienten***

Der pU macht zur Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten keine Angaben im Dossier.

Es wird angenommen, dass sich die Inzidenz bei einem flächendeckenden Neugeborenencreening im 1. Jahr der Einführung dieses Screenings erhöhen wird. Dies lässt sich damit erklären, dass neben den bisher symptomatischen Patientinnen und Patienten zusätzlich präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch eine vorgelagerte Diagnose mithilfe des Neugeborenencreenings identifiziert werden. Die Gesamtanzahl der neu Diagnostizierten kann somit im 1. Jahr der Einführung dieses Screenings deutlich höher liegen.

Die Inzidenz wird in den darauffolgenden Jahren nach Einführung des Neugeborenen Screenings wieder abnehmen, da die Anzahl der neu diagnostizierten symptomatischen Patientinnen und Patienten geringer und eine konstante Anzahl an präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten angenommen wird.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass durch die Einführung neuer Therapien von einer Verlängerung der Lebenserwartung ausgegangen werden kann und folglich ein Anstieg der Prävalenz bzw. der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation möglich ist. Mangels belastbarer Daten prognostiziert er unter Beibehaltung einer konstanten Inzidenz demografiebedingt einen geringfügigen Rückgang der Größe der Zielpopulation (vor Berücksichtigung des GKV-Anteils) auf 1398 bis 2140 Patientinnen und Patienten im Jahr 2026.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 23 in Verbindung mit Tabelle 24.

### **3.2 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 ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4a) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 (Fragestellung 1) oder Typ 2 (Fragestellung 2):
  - Nusinersen
- Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4b) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 3 (Fragestellung 3):
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Für Nusinersen macht der pU separate Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten für das 1. Behandlungsjahr (inklusive erforderliche Aufsättigungsdosen) und nachfolgende Behandlungsjahre (erforderliche Erhaltungsdosen).

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für Risdiplam geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie mit einer 1-mal täglichen Gabe aus. Für Nusinersen setzt der pU eine Anzahl von 6 Behandlungen im 1. Behandlungsjahr an. Für die Folgejahre geht er von einer kontinuierlichen Therapie mit 3 Behandlungen pro Jahr aus. Diese Angaben sind plausibel und entsprechen den Fachinformationen [24,38].

### **3.2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Risdiplam richtet sich gemäß Fachinformation [38] nach Alter und Körpergewicht. Für die Untergrenze legt der pU die Dosierung für ein 7 Monate altes Kind zugrunde. Dies stelle eine Annäherung zur Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs eines Kindes in den ersten 12 Monaten nach frühestmöglichem Therapiestart mit Risdiplam dar. Hierfür setzt der pU auf Basis der vom Robert Koch-Institut durchgeführten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland ein durchschnittliches Körpergewicht von 8,06 kg an [82]. Als Obergrenze setzt der pU die maximale Dosierung gemäß Fachinformation in Höhe von 5 mg pro Tag an.

Der pU setzt für Risdiplam einen Verbrauch von insgesamt 588,38 mg bis 1825 mg pro Jahr an. Risdiplam ist als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen erhältlich. Gemäß Fachinformation [38] 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 in Höhe von 574,875 mg bis 1806,75 mg pro Jahr.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nusinersen (12 mg pro Gabe) entsprechen der Fachinformation [24].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Risdiplam geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Nusinersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Risdiplam gibt der pU an, dass keine speziellen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Gemäß Fachinformation [38] muss Risdiplam vor der Abgabe von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert werden. Hierfür könnten zusätzliche Kosten anfallen.

Für Nusinersen gibt der pU mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Nusinersen aus dem Jahr 2017 [83] 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 für die Anwendung eines Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Falls die Verabreichung von Nusinersen im Rahmen eines stationären Aufenthalts erfolgt, fallen zusätzliche Kosten an.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Risdiplam Jahrestherapiekosten in Höhe von 101 197,54 € bis 313 888,14 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die ermittelten Arzneimittelkosten sind aufgrund der vernachlässigten Rundung des Dosierungsvolumens (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt.

Für Nusinersen ermittelt der pU Arzneimittelkosten in Höhe von 523 149,24 € für das 1. Behandlungsjahr und 261 574,62 € ab dem 2. Behandlungsjahr. Diese Angaben sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.6 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 [38] bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Risdiplam wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patientinnen und Patienten 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 SMN2-Gens.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>b</sup>
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		
4a	mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
4b	mit 4 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- 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 (siehe Abschnitt 2.3.4). Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien vor.
- c. Gemäß Hinweis des G-BA ist für Patientinnen und Patienten mit dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Single-Komparator-Studie in der Regel nicht ausreichend.
- 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.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Risdiplam	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten mit		Um den Unsicherheiten der bislang vorgelegten Herleitungswegen gerecht zu werden, ist die Bildung einer breiteren Spanne für die einzelnen Fragestellungen aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren zu Nusinersen [13] empfehlenswert.  Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.  Im Dossier liegen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit präsymptomatischer SMA (Fragestellung 4) vor.
	SMA Typ 1 (Fragestellung 1)	111–170	
	SMA Typ 2 (Fragestellung 2)	484–741	
	SMA Typ 3 (Fragestellung 3)	715–1095	
	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA ab einem Alter von 2 Monaten (Fragestellung 4) mit	k. A.	
1 bis 3 SMN2-Genkopien			
4 SMN2-Genkopien			
<p>a. Angaben des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Risdiplam	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten 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 SMN2-Gens.	101 197,54–313 888,14	0	k. A.	101 197,54–313 888,14	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der vernachlässigten Rundung des Dosierungsvolumens überschätzt. Es könnten zusätzlich Kosten für die Rekonstituierung anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.
Nusinersen	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4a) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 (Fragestellung 1) oder Typ 2 (Fragestellung 2)	1. Jahr: 523 149,24 Folgejahre: 261 574,62	nicht quantifizierbar	k. A.	1. Jahr: 523 149,24 Folgejahre: 261 574,62	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen sind plausibel. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4b) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 3 (Fragestellung 3)					
Nusinersen		1. Jahr: 523 149,24 Folgejahre: 261 574,62	nicht quantifizierbar	k. A.	1. Jahr: 523 149,24 Folgejahre: 261 574,62	
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron						

#### 4.5 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 1-15: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht

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

##### **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 nichtklinischen 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 ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen beide während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach seiner letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

*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.“*

## 5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)) [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. 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. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-102319103602>.
5. 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): 3297. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
6. 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>.
7. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 1027-1049. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073807305788>.
8. Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2): 97-100. <https://dx.doi.org/10.3233/JND-190468>.
9. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 145-158. <https://dx.doi.org/10.3233/JND-180304>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) [online]. 2020 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7155/2020-12-17\\_Kinder-RL\\_SMA\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7155/2020-12-17_Kinder-RL_SMA_TrG.pdf).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Heilmittel-Richtlinie - Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL) [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL\\_2020-10-15\\_iK-2021-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL_2020-10-15_iK-2021-01-01.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-114\\_nusinersen\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-114_nusinersen_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Biogen Idec Research. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-001870-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16).
15. Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies [online]. 2020 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124>.
16. Biogen. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462759>.
17. Acsadi G, Crawford TO, Muller-Felber W et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve* 2021; 63(5): 668-677. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.27187>.
18. Biogen. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839656>.
19. Ionis Pharmaceuticals. A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000621-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12).
20. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017-3026. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8).

21. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(1): 54-65. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.51239>.
22. Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy (Jewelfish) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032172>.
23. F. Hoffmann-La Roche. An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004184-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004184-39).
24. Biogen. Spinraza 12 mg Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 09.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Biogen. Nusinersen (Spinraza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#dossier>.
26. Biogen. Nusinersen (Spinraza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 27.10.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/dossier>.
27. Roche. A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy; Report No. 1100385; study BP39056 (FIREFISH); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
28. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913482>.
29. F. Hoffmann-La Roche. A Two Part Seamless, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants with Type1 Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000778-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40).
30. European Medicines Agency. Evrysdi; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
31. 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>.

32. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074>.
33. Isis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-004422-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29).
34. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-1732. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
35. Food and Drug Administration. Evrysdi; Clinical Review(s) [online]. 2020 [Zugriff: 11.05.2021]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213535Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000MedR.pdf).
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf).
38. Roche. Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. 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>.
40. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103-115. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
41. Bertini E, Burghes AH, Bushby K et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11–13 February 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2005; 15(11): 802-816. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2005.07.005>

42. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (CHERISH) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292537>.
43. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-635. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>.
44. Ionis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Later-onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001947-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001947-18).
45. Roche. A Two-Part Seamless, Multi-center Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients; Report No. 1099250; study BP39055 (SUNFISH); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
46. Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH) [online]. 2020 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908685>.
47. F. Hoffmann-La Roche. A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients [online]. [Zugriff: 28.05,2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000750-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000750-35).
48. Walter MC, Schoser B. Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. *Aktuelle Neurologie* 2018; 45(08): 617-624. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0642-1775>.
49. Stolte B, Totzeck A, Kizina K et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418803246. <https://dx.doi.org/10.1177/1756286418803246>.
50. Walter MC, Stauber AJ. Spinale Muskelatrophien: Klinik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86(9): 543-550. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0621-9139>.
51. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 71. <https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>.
52. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-7154-1>.

53. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I et al. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005; 15(7): 463-470. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2005.03.004>.
54. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K et al. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Ther* 2020; 9(2): 575-584. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-020-00206-3>.
55. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L et al. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2020; 15(9): e0238786. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238786>.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
57. Finkel R, Bertini E, Muntoni F et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015; 25(7): 593-602. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009>.
58. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol* 2011; 26(12): 1499-1507. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073811420294>.
59. Mazzone E, Sanctis R, Fanelli L et al. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord* 2014; 24(4): 347-352. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.01.003>.
60. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(9-10): 693-697. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>.
61. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM et al. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014; 49(3): 422-430. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.23937>.
62. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2017; 55(6): 869-874. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.25430>.
63. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011; 21(6): 406-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.02.014>.

64. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [online]. 2005 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf).
65. Food and Drug Administration. Guidance for industry; patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [online]. 2009 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
66. World Health Organization. Constitution [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
67. Duong T, Braid J, Staunton H et al. Understanding the relationship between the 32-item motor function measure and daily activities from an individual with spinal muscular atrophy and their caregivers' perspective: a two-part study. BMC Neurol 2021; 21(1): 143. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-021-02166-z>.
68. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
69. Calucho M, Bernal S, Alias L et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord 2018; 28(3): 208-215. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
70. F. Hoffmann-La Roche. An Open-Label Study of Risdiplam in Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. 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).
71. Hoffmann-La Roche. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779334>.
72. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 2019.
73. 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>.
74. Lally C, Jones C, Farwell W et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 175. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0724-z>.
75. Hamilton B, Martin J, Osterman M et al. Vital Statistics Rapid Release [online]. 2017. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/report002.pdf>.

76. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).
77. Destatis. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019 [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
78. 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>.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Aparvovec (5q-assozierte spinale Muskelatrophie – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-12\\_onasemnogen-abeparvovec\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-12_onasemnogen-abeparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
80. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 10.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html;jsessionid=CF1DFA2D446EC9A04EA859568E322DD0.live711>.
81. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(11): 3175-3186. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awp236>.
82. Robert Koch-Institut. Einzelkapitel zum GBE-Beitrag "Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus KiGGS" [online]. 2013. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/einzelkapitel\\_tab.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/einzelkapitel_tab.html).
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nusinersen [online]. 2017. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/298/#beschluesse>.

## Anhang A Suchstrategien

### Suche in Studienregistern zu Risdiplam

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Risdiplam OR RO7034067 OR RO-7034067

#### 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: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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

### Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR BIIB058 OR BIIB-058

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

*Anbieter: European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
Nusinersen* OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR (ISIS 396443) OR BIIB058 OR BIIB-058 OR (BIIB 058)

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

*Anbieter: World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
Nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443 OR BIIB058 OR BIIB-058 OR BIIB 058

## Anhang B Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien (Fragestellung 1)

### B.1 Ergebnisse MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator): Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam (Studie FIREFISH Teil 1, Kohorte 2 + Teil 2) <sup>a</sup>		Nusinersen (Studie ENDEAR) <sup>b</sup>		Risdiplam vs. Nusinersen HR [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität<sup>d, e</sup></b>					
Gesamtüberleben	47,4	n. e. 2,5 (5,3)	80	n. e. 13 (16,3)	0,27 [0,03; 0,68]; k. A.
<b>Morbidität<sup>d, e</sup></b>					
Tod oder dauerhafte Beatmung <sup>f</sup>	47,4	n. e. 5,4 (11,3)	80	n. e. [8,64; n. b.] 31 (38,8)	0,19 [0,06; 0,40]; k. A.
dauerhafte Beatmung	47,4	n. e. 2,9 (6,0)	80	n. e. 18 (22,5)	0,17 [0,00; 0,48]; k. A.
<p>a. Datenschnitt 1 Jahr nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten            b. Datenschnitt vom 16.12.2016            c. HR und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Modell            d. Faktoren zur Gewichtung der FIREFISH-Population im Rahmen der MAIC-Analyse: Alter bei erster Dosis, Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zum Screening) und CHOP-INTEND-Gesamtscore zu Studienbeginn            e. Beobachtungsdauern über 13 Monaten wurden zensiert.            f. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die definiert war als Beatmung <math>\geq</math> 16 Stunden pro Tag durchgehend für &gt; 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie (zur Vergleichbarkeit der verwendeten Operationalisierungen in den Studien FIREFISH und ENDEAR siehe Abschnitt 2.3.3.1)</p> <p>CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjusted indirect Comparison, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten/Summe der Gewichte (MAIC FIREFISH); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SMA: spinale Muskelatrophie</p>					

## B.2 Kaplan-Meier-Kurven

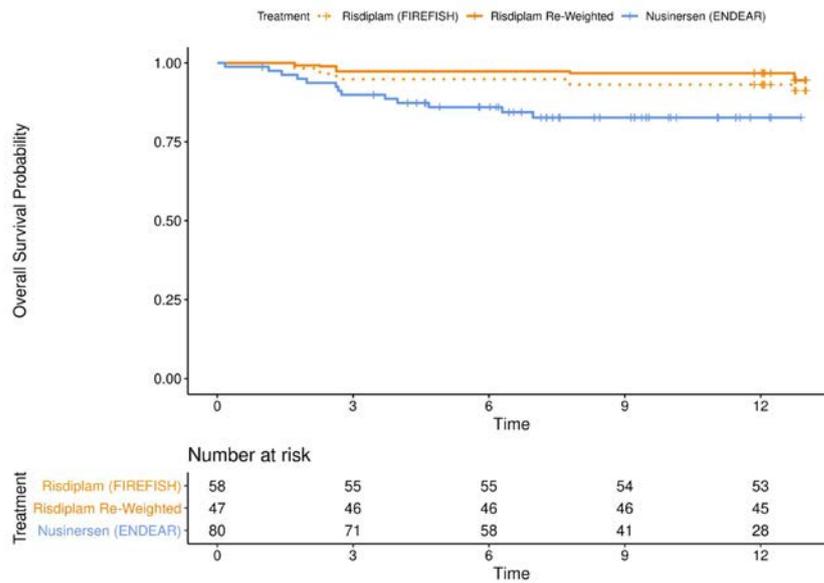


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1

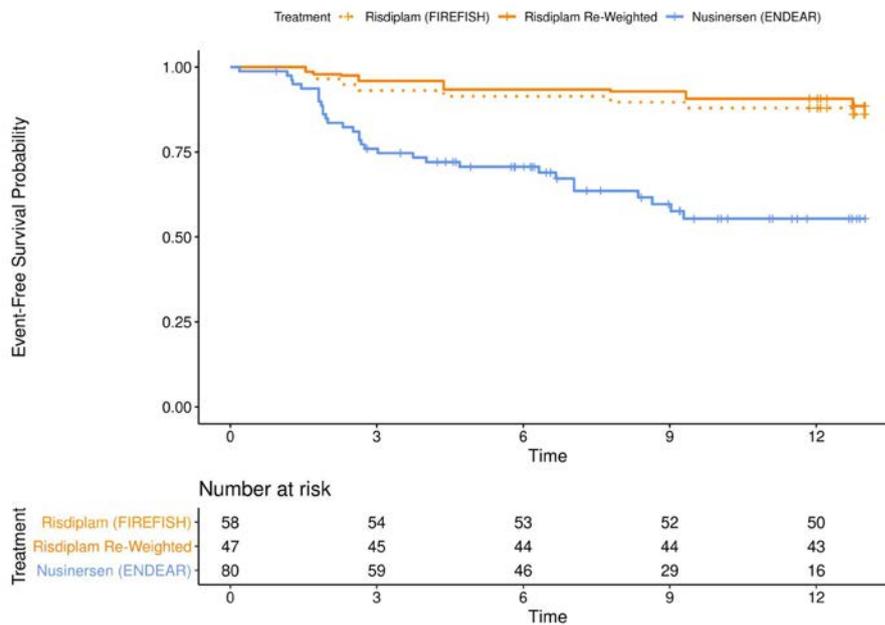


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: kombinierter Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1

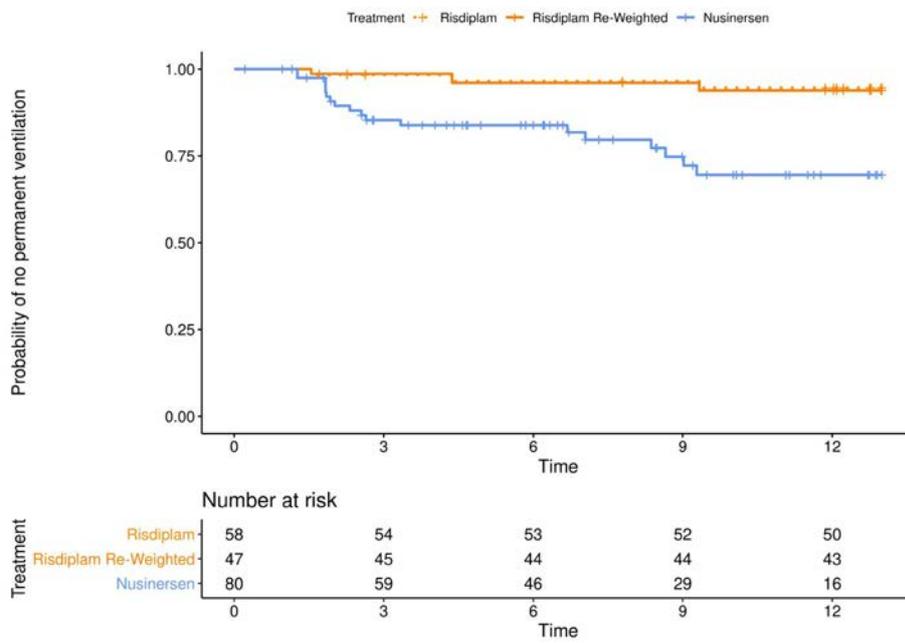


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik: dauerhafte Beatmung, Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen); SMA Typ 1

## **Anhang C Studie SUNFISH (Fragestellung 3)**

### **C.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs (bevorzugter Begriff) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 27: Häufige UEs<sup>a</sup>, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risdiplam + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 16
<b>SUNFISH</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	33 (91,7)	15 (93,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (77,8)	13 (81,3)
Infektion der oberen Atemwege	12 (33,3)	5 (31,3)
Nasopharyngitis	6 (16,7)	2 (12,5)
Atemwegsinfektion	3 (8,3)	2 (12,5)
Gastroenteritis	2 (5,6)	2 (12,5)
Bronchitis	1 (2,8)	2 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (55,6)	4 (25,0)
Diarrhoe	10 (27,8)	1 (6,3)
Erbrechen	5 (13,9)	4 (25,0)
Obstipation	5 (13,9)	1 (6,3)
Abdominalschmerz	4 (11,1)	1 (6,3)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (33,3)	2 (12,5)
Kopfschmerz	11 (30,6)	2 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (27,8)	2 (12,5)
Fieber	7 (19,4)	2 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (16,7)	5 (31,3)
Husten	4 (11,1)	2 (12,5)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	4 (25,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (13,9)	3 (18,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (19,4)	1 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (22,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	3 (8,3)	2 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (12,5)
Angst	0 (0)	2 (12,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener UEs).		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige SUEs<sup>a</sup>, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risdiplam + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 16
<b>SUNFISH</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	1 (2,8)	5 (31,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	3 (18,8)
Appendizitis	0 (0)	1 (6,3)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (6,3)
Lymphdrüseninfektion	0 (0)	1 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (6,3)
Oberschenkelfraktur	0 (0)	1 (6,3)
Untersuchungen	0 (0)	1 (6,3)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	0 (0)	1 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (6,3)
Schlafapnoe-Syndrom	0 (0)	1 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind (einschließlich krankheitsbezogener UEs).</p> <p>b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs, Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risdiplam + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 16
<b>SUNFISH</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	0 (0)	0 (0)
<p>BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## C.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 30: Ergebnisse (Morbidität, dichotom), Studie SUNFISH – RCT, direkter Vergleich: Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC (SMA Typ 3)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risdiplam + BSC		Placebo + BSC		Risdiplam + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>SUNFISH (Datenschnitt 06.09.2019<sup>a</sup>)</b>					
<b>Morbidität</b>					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um $\geq 10$ Punkte) <sup>b</sup>	21	8 (38,1)	8	2 (25,0)	1,52 [0,44; 5,25]; 0,508 <sup>c</sup>
<p>a. In die Analyse ging für jede Patientin bzw. jeden Patienten jeweils die ersten 12 Monate der randomisierten Behandlung ein.</p> <p>b. ausgefüllt von Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre. Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>c. unadjustiertes logistisches Regressionsmodell; Angaben des pU beruhen auf nicht konvergierter Analyse</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMA: spinale Muskelatrophie;  VAS: visuelle Analogskala</p>					

## **Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **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 Nr. 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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?