

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risdiplam

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

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

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

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

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

## **Ergebnisse**

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

#### *Studie RAINBOWFISH*

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

### *Argumentation des pU*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

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

Tabelle 3: Risdiplam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.