



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Risdiplam (Spinale Muskelatrophie)
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 21. Juli 2022

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs	2
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	3
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	4
1.	Konzept des IQWiG	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	4
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	5
2.2.	Übersicht der Beteiligungen	11
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	14
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	32
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	47
1.	Rechtsgrundlage	47
2.	Eckpunkte der Entscheidung	47
3.	Bürokratiekostenermittlung	57
4.	Verfahrensablauf	57
5.	Beschluss	60
6.	Veröffentlichung im Bundeanzeiger	68
E.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	74

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Juni 2021 17. August 2021 31. August 2021 14. September 2021 21. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG § 35a	4. Mai 2022 18. Mai 2022 1. Juni 2022 15. Juni 2022 6. Juli 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Risdiplam. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplam enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 16. Juni 2022 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 15. Februar 2022 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Roche Pharma AG	Grenzacherstraße 124	4070 Basel, Schweiz
RESTORE Register	Theresienhöhe 28	80399 München
SMARtCARE Register	Venusberg-Campus 1	53127 Bonn
TREAT-NMD - SMA-Register	Ziemssenstr. 1a	80336 München
Novartis Gene Therapies	Theresienhöhe 28	80399 München
Biogen GmbH	Riedenburger Str. 7	81677 München
Cytokinetics, Inc.	280 East Grand Avenue	CA 94080, USA
SCHOLAR ROCK	301 Binney Street, 3rd Floor	Cambridge, MA 02142, USA

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
YvS/jg

Datum:
16. Februar 2022

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Risdiplam zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie

Sehr geehrte Damen und Herren,

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2022 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi) zur Behandlung spinaler Muskelatrophie einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risiko gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an der Konzepterstellung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

16. März 2022

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, ggf. einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „Anwendungsbegleitende Datenerhebung - Risiko“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am **12. April 2022** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 16. Februar 2022

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 23. März 2022 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
YvS/jg

Datum:
23. März 2022

**Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V
Risdiplom zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zur Erstellung des Konzeptes beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Risdiplom zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA)

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 26. April 2022
um 10 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer für Risdiplom, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum 12. April 2022 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Roche Pharma AG	ja	15.03.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	ja	16.03.2022
Prof. Geiger, Dt. Wirbelsäulengesellschaft (DWG)	ja	17.02.2022
Prof. Hagenacker, Universitätsklinikum Essen; Prof. Walter, DAEM/DGEM	ja	07.03.2022
GNP, Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	ja	11.03.2022
GPP, Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, PD Dr. Stehling	ja	15.03.2022
Novartis Gene Therapies EU Ltd.	ja	16.03.2022
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)	ja	16.03.2022
Biogen GmbH	ja	16.03.2022
SMArtCARE, Prof. Kirschner	ja	16.03.2022
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	ja	17.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V., Dr. Kupas	ja	21.03.2022

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Frau Miriam Sturm Frau Dr. Hanna Bayer Herr Julian Fecker Herr Dr. Jan-Paul Flacke
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	keine Teilnahme
Prof. Geiger, Dt. Wirbelsäulengesellschaft (DWG)	keine Teilnahme
Prof. Hagenacker, Universitätsklinikum Essen; Prof. Walter, DAEM/DGEM	Frau Prof. Dr. Maggie Walter Herr Prof. Dr. Tim Hagenacker

Organisation	Name
GNP, Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	Frau Prof. von der Hagen Herrn Dr. Ziegler
GPP, Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, PD Dr. Stehling	Herr PD Dr. Florian Stehling
Novartis Gene Therapies EU Ltd.	Herr Dr. Günter Harms
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)	Frau Prof. Ulrike Schara-Schmidt
Biogen GmbH	Herr Dr. Björn Schmid Frau Erika Gleißner
SMArtCARE, Prof. Kirschner	Herr Prof. Dr. Janbernd Kirschner Frau PD Dr. Astrid Pechmann
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	keine Teilnahme
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V., Dr. Kupas	keine Teilnahme

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Frau Miriam Sturm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hanna Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Julian Fecker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Jan-Paul Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Hagenacker, Universitätsklinikum Essen; Prof. Walter, DAEM/DGEM						
Frau Prof. Dr. Maggie Walter	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Tim Hagenacker	nein	ja	ja	ja	nein	nein
GNP, Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.						
Frau Prof. von der Hagen	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herrn Dr. Ziegler	nein	ja	ja	ja	ja	nein
GPP, Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, PD Dr. Stehling						
Herr PD Dr. Florian Stehling	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Novartis Gene Therapies EU Ltd.						
Herr Dr. Günter Harms	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)						
Frau Prof. Ulrike Schara-Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Biogen GmbH						
Herr Dr. Björn Schmid	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Erika Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
SMArtCARE, Prof. Kirschner						
Herr Prof. Dr. Janbernd Kirschner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Frau PD Dr. Astrid Pechmann	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für
eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a
Absatz 3b SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Risdiplom

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. April 2022

von 10:01 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Sturm

Frau Dr. Bayer

Herr Fecker

Herr Dr. Flacke

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Novartis Gene Therapies EU Ltd.**:

Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Herr Dr. Schmid

Frau Gleißner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Frau Prof. Dr. Walter

Herr Prof. Dr. Hagenacker

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Frau Prof. Schara-Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Neuropsychologie. (GNP)**:

Frau Prof. von der Hagen

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.**:

Herr Dr. Ziegler

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie**:

Herr PD Dr. Stehling

Angemeldete Teilnehmende des **SMArtCARE**:

Herr Prof. Dr. Kirschner

Frau PD Dr. Pechmann

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu einem Fachaustausch im Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35 a Absatz 3 b SGB V zum Wirkstoff Risdiplam begrüßen. Sie werden gesehen haben, dass Herr Professor Hecken heute nicht hier ist. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses und vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Der G-BA hat am 7. Oktober die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung festgestellt und das IQWiG mit der Erstellung eines Konzeptes beauftragt. Das IQWiG hat am 15. Februar 2022 dem G-BA ein entsprechendes Konzept vorgelegt, das den sachverständigen Stellen zur Stellungnahme vorgelegt wurde. Folgende Stellen haben sich schriftlich beteiligt: das BfArM – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte –, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Es gab eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. Es gab Stellungnahmen von der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft sowie von der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, vom SMARTCARE Register, vom pharmazeutischen Unternehmer Roche sowie von Novartis und Biogen.

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Der G-BA hat die Möglichkeit seiner Verfahrensordnung genutzt, vor seinen Beratungen und der Beschlussfassung am heutigen Tage eine Fachaustauschdiskussion zu führen. Wie immer bei solchen Anhörungen und Stellungnahmen führen wir ein Wortprotokoll. Ich bin deshalb gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Sturm, Frau Dr. Bayer, Herr Fecker und Herr Dr. Flacke hier sein, Frau Prof. Dr. Walter und Herr Prof. Dr. Hagenacker für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Frau Prof. von der Hagen von der DGKJ – –

Frau Prof. von der Hagen (DGKJ): Ich bin für die GNP hier.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist hier falsch aufgeschrieben. – Weiter müssten anwesend sein: Herr Dr. Ziegler für die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr PD Dr. Stehling von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Frau Prof. Schara-Schmidt für die DGKJ, Herr Dr. Harms für Novartis, für Biogen Herr Dr. Schmid und Frau Gleißner und für SMARTCARE Herr Prof. Dr. Kirschner und Frau PD Dr. Pechmann. – Vielen Dank.

Da der Hauptbetroffene der pharmazeutische Unternehmer ist, würde ich ihm gern die Gelegenheit geben, zu beginnen und aus seiner Sicht seine Bemerkungen zu dem Konzept des IQWiG zu machen. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? Oder wollen Sie keine Stellung nehmen? Das ist Ihnen überlassen. – Frau Bayer, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Bayer (Roche Pharma): Vielen Dank. – Ich möchte das gern übernehmen. Vielen Dank von unserer Seite für die Möglichkeit, die Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Risdiplam in dieser Runde zu diskutieren. Für uns ist es wichtig, aussagekräftige Daten zu generieren, die für eine vergleichende Nutzenbewertung nutzbar sind. Wir haben dazu einige offene Punkte in unserer Stellungnahme adressiert, zum einen die generelle Realisierbarkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, Bezug nehmend auf die Punkte Populationen, Implikationen des Neugeborenen Screenings und systemimmanente und nicht auflösbare Confounder generell und dann noch einige spezifische offene Punkte zur Realisierbarkeit im methodischen Bereich. – Wir freuen uns auf den Austausch, und ich würde zu dem Punkt Populationen gern an Frau Sturm abgeben, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich. – Frau Sturm, bitte.

Frau Sturm (Roche Pharma): Uns ist im Hinblick auf die Populationen, die in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung betrachtet werden sollen, besonders wichtig, zu betonen, dass in den letzten Jahren in der SMA im Therapiegebiet viele Veränderungen stattgefunden haben, einmal durch die Einführung neuer Therapien, aber auch durch die Einführung des Neugeborenen Screenings. Dadurch besteht die Schwierigkeit darin, die Populationen passend auszuwählen, um einen Vergleich durchführen zu können. Roche sieht das vor allem für die präsymptomatischen Patienten als möglich an. Wir würden deshalb empfehlen, gerade für die präsymptomatischen Patienten nach der Zulassung von Risdiplam, nach der Zulassungserweiterung für die Patienten unter zwei Monaten diese direkt in eine AbD aufzunehmen und hier einen Vergleich anzustreben.

Bei symptomatischen Patienten mit SMA-Typ-1 und SMA-Typ-2 sehen wir es schwierig an, diese in einer ausreichenden Zahl für die AbD zu rekrutieren. Bei SMA-Typ-3 und Typ-2 sind die Patienten, die es gibt, hauptsächlich vorbehandelt. Deshalb sehen wir es hier auch schwieriger an, einen Vergleich durchzuführen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bayer, für diese Darstellung. – Ich habe Fragen an Sie, die ebenfalls die geplante Anwendungserweiterung von Risdiplam betreffen. Ich möchte zunächst wissen, welche Patientinnen und Patienten derzeit Risdiplam erhalten und welche Änderungen sich aus der Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam auf Altersgruppen weniger als zwei Monate für die klinische Praxis und damit für die Rekrutierung ergeben würden. Schließlich interessiert uns vor dem Hintergrund: Gibt es schon verlässliche Informationen in diesem Zusammenhang zu der Zeitschiene bezüglich der Anwendungsgebietserweiterung vonseiten der EMA? Wissen wir hier schon, mit welchen Zeiträumen wir zu planen haben?

Ich habe noch eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar interessiert mich, welchen Stellenwert Zolgensma derzeit im Versorgungsalltag hat. Welche Patientinnen und Patienten erhalten derzeit in der Versorgungspraxis Best-Supportive-Care, also keine medikamentöse Therapie? Wie groß ist diese Patientenzahl?

Das würde ich zunächst gern beantwortet haben. Aber zunächst geht es mir um die Anwendungsgebietserweiterung. Wer kann mir dazu eine Antwort geben? – Frau Sturm von Roche. Bitte schön, Frau Sturm.

Frau Sturm (Roche Pharma): Die Zulassungserweiterung für Risdiplam für die Patienten, die jünger als zwei Monate sind, ist bereits bei der EMA eingereicht. Optimistischerweise rechnen wir relativ zeitnah damit, optimalerweise vor dem Start einer AbD.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Meine zweite Frage, die eigentlich die wichtigere ist, ist: Welche Änderungen ergeben sich für die klinische Praxis und damit für die Rekrutierung durch diese Anwendungserweiterung? Kann dazu jemand etwas sagen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem Punkt wollte ich nichts sagen. Ich hatte allerdings eine Nachfrage zu der Anwendungsgebietserweiterung, zu dem Zeitpunkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Kann zunächst jemand die Frage, die ich gestellt habe, beantworten? – Niemand? – Na gut, dann muss das im Raum bleiben. Dann wird diese Frage nicht beantwortet. Dann hat Herr Kaiser das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Meine Nachfrage ist: Sie haben gerade gesagt, Sie hoffen oder gehen davon aus, dass das vor dem Start der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist. Das ist mir etwas zu unkonkret. Wo genau ist das Verfahren? Wann rechnen Sie mit einer entsprechenden Zulassungserweiterung, ich sage einmal, in einer Situation normaler Zeitabläufe bei der Zulassungsbehörde? Wann rechnen Sie mit dem Start der

anwendungsbegleitenden Datenerhebung? Wann konkret gehen Sie derzeit davon aus, dass Sie die Zulassungserweiterung erhalten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. Das richtet sich an den pU. Wer macht das? – Frau Sturm, bitte.

Frau Sturm (Roche Pharma): So genau kann man das nicht sagen, weil sich in dem Verfahren Verschiebungen ergeben können. Aber grundsätzlich gehen wir davon aus, dass es bis Ende des Jahres möglich sein könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Sturm. – Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Ich versuche, noch einmal die Frage von Herrn Zahn zu wiederholen. Vielleicht geht es mehr in Richtung der Kliniker. Für uns wäre interessant, zu wissen, wie die klinische Praxis mit Risdiplam jetzt ist. Das heißt, jetzt ist das Anwendungsgebiet noch nicht erweitert. Was versprechen Sie sich davon, wenn das später auf Kinder unter zwei Monaten erweitert wird? Würde das Ihr Rekrutierungsverhalten ändern? Wie gehen Sie jetzt mit den Patientinnen und Patienten um? Vertrösten Sie die? Ich möchte wissen, wie das jetzt funktioniert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Kann das von den Klinikern jemand beantworten? – Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Sie müssen sehen, dass wir die überwiegende Zahl der Patienten seit der Einführung des Neugeborenen-Screening im Neugeborenenalter für eine Therapie rekrutieren. Sie müssen nach der Anzahl der SMN2-Kopien differenzieren. Das heißt, Kinder mit zwei und drei SMN2-Kopien sind in der überwiegenden Mehrzahl im Neugeborenenalter in den ersten vier Lebenswochen zu behandeln. Aktuell steht Risdiplam nicht als Therapiealternative zur Verfügung. Würde sich das in Zukunft durch eine Zulassungserweiterung ändern, dann haben Sie die Option der oralen Behandlung auch im Neugeborenenalter zur Verfügung. Sprich: Das ändert ganz klar das Rekrutierungsverhalten. Um Ihre Frage zu beantworten: Wir haben dann drei zur Verfügung stehende Therapiealternativen im Neugeborenenalter, die theoretisch alle drei eingesetzt werden können.

Zum aktuellen Behandlungsverhalten: Wenn wir Kinder mit mehr als drei SMN2-Kopien aus dem Neugeborenen-Screening haben, zum Beispiel vier SMN2-Kopien, dann gibt es aktuell die Option, ab dem Alter von zwei Monaten zu warten, einerseits mit Best-Supportive-Care, andererseits im Alter von zwei Lebensmonaten mit Risdiplam zu beginnen. Aber die Vorzeichen einer AbD – da stimmen wir der Firma Roche zu – ändern sich mit einer Zulassungserweiterung grundlegend. Ich hoffe, dass das die Frage beantwortet. Wir warten bei Kindern mit zwei und drei SMN2-Kopien aus dem Screening in der Regel nicht bis zum zweiten Lebensmonat, um die Frage klar zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Ziegler. – Dazu gibt es eine Nachfrage von Herrn Kaiser vom IQWiG. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank auch von meiner Seite. Der letzte Satz, den Sie gesagt haben, war wichtig. Sie gehen davon aus, dass Sie derzeit ungefähr eine 100 Prozent Behandlungsquote, nicht mit Risdiplam, sondern mit den anderen zur Verfügung stehenden Wirkstoffen haben, in der Situation einer präsymptomatischen Diagnostik aus dem Screening im Alter unter zwei Monaten. Das habe ich richtig verstanden?

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Ich glaube, 100 Prozent ist immer schwierig, weil Eltern das Recht auf Nichtbehandlung haben.

Herr Dr. Kaiser: Das ist völlig klar.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Es mag sein, dass sich Eltern für eine palliativmedizinische Begleitung entscheiden. Aber ich sage einmal, die überwiegende Mehrzahl, ich hoffe die Kinderärzte hier in der Runde stimmen mir zu, sind behandelt.

Herr Dr. Kaiser: Okay. Dazu habe ich eine Folgefrage: Wie ist der Anteil der neugeborenen Kinder mit einer SMA, die im Screening identifiziert werden versus denjenigen, die jetzt noch nicht identifiziert werden? Das Screening ist noch nicht flächendeckend ausgerollt, oder?

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Doch, das Screening ist flächendeckend ausgerollt. Sie können davon ausgehen, dass Sie im Screening etwa 95 von 100 Kindern identifizieren und diagnostizieren.

Herr Dr. Kaiser: Seit wann ist das flächendeckend ausgerollt?

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Seit dem 1. Oktober 2021.

Herr Dr. Kaiser: 2021. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das war ein Dialog zwischen Herrn Ziegler und Herrn Kaiser, für das Protokoll. – Als Nächstes hat sich Frau Boldt von der DKG gemeldet. Bitte schön, Frau Boldt, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Boldt: Ich wollte wegen der Zulassungserweiterung rückfragen, ob ich Herrn Ziegler richtig verstanden habe, dass Risdiplam mit der Erweiterung der Zulassung auch eine Alternative für Zolgensma wird. Er sagte, drei Arzneimittel stehen dann zur Verfügung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Die klare Antwort ist Ja. Sofern die Zulassungserweiterung ab dem Neugeborenenalter bestehen sollte, ist es eine Alternative für die beiden anderen Therapien Nusinersen und Zolgensma als zweckmäßige Vergleichstherapien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Ziegler. – Dann ist als Nächster Herr Eyding an der Reihe. Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe dazu auch eine Nachfrage: Wie ist derzeit bei den Neugeborenen die Verteilung auf die beiden Behandlungsalternativen Nusinersen und Zolgensma? Können Sie ungefähr sagen, wie viele Eltern sich für das eine oder das andere entscheiden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Ich kann es versuchen. Die anderen dürfen auch mitkommentieren. Die überwiegende Mehrzahl der Kinder entscheidet sich für die Einmaltherapie mit Zolgensma – erwartungsgemäß Stand heute. Das würde die Frage beantworten. Ich kann es nicht ganz prozentual verteilen, weil es je nach Zentrum und Region ein wenig unterschiedlich ist. Ich denke, die überwiegende Mehrzahl entscheidet sich für Gentherapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Eyding, eine Nachfrage?

Herr Eyding: Ja, eine Nachfrage. Können Sie sagen, womit Sie rechnen, wenn eine orale Therapie zur Verfügung steht? Wird sich das von der Gentherapie weg entwickeln? Ist die Gentherapie nur zweite Wahl, weil Nusinersen mit der intrathekalen Applikation für die Patienten so belastend ist? Oder ist Ihre Erwartung, dass sich das vom Gewicht relativ wenig verschiebt? Dazu können gern auch die anderen Kliniker etwas sagen. Das muss nicht nur Herr Ziegler sein. Das ist nur eine Quelle. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich kann nur aus dem Erwachsenenbereich berichten. Bei uns hat sich das nicht in Richtung Risdiplam verschoben, weil Risdiplam oral ist. Die Patienten, die Spinraza haben, sind weiter auf Spinraza. Wir haben eigentlich keine Wechsler. Bei Herrn

Hagenacker gibt es ein paar mehr. Aber wir haben eigene Entitäten an Patienten, die für die jeweiligen Therapien infrage kommen. Es gibt viele, die eine schwere Skoliose haben oder soweit fortgeschritten sind, für die die orale Therapie deshalb besser geeignet ist. Ich denke, es gibt für jede dieser drei Therapien das passende Patientengut.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit die Frage beantwortet, Herr Eyding?

Herr Eyding: Mich würden vor allem die Neugeborenen interessieren. Bei den Erwachsenen kann ich mir das so vorstellen. Aber die Neugeborenen sind sicherlich die drängendere Frage. Insofern würde ich mir dazu auch eine Einschätzung wünschen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hagenacker, hatten Sie sich gemeldet?

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Nein, Frau Walter hat schon alles berichtet. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann Herr Kirschner bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE): Ich glaube, es ist in der Dynamik schwer einzuschätzen, wie sich das entwickeln wird. Ich denke, die orale Therapieoption hat nicht den Nachteil oder die Belastung der rezidivierenden Lumbalpunktion. Es gibt manchmal gewisse Vorbehalte bei der Getherapie. Ich finde es ein wenig schwer einzuschätzen, wenn eine orale Therapie zugelassen ist, inwieweit die dann an Bedeutung gewinnen könnte. Ich tue mich ein wenig schwer, mich da festzulegen. Im Moment wird die Mehrzahl mit der Getherapie behandelt. Aber man muss sehen, wie sich das Feld entwickelt. Man weiß nicht, welche Nebenwirkungen eventuell bei den verschiedenen Therapien in den nächsten Jahren noch kommen und das Spektrum wieder verschieben könnten. Von daher finde ich es schwierig, zu sagen, das wird eine geringe Rolle haben. Das muss man abwarten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kirschner. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich glaube, die Frage zu den Therapiewechslern ist fast beantwortet worden, was sicher sinnvoll ist. Uns würde in dem Zusammenhang die Frage interessieren, was an der Stelle vielleicht nicht ganz passend ist, aber vielleicht kommt es später noch einmal, was in diesem Kontext der primäre Endpunkt sein sollte. Das ist eine entscheidende Frage. Vielleicht kann man später darauf zu sprechen kommen, wenn das noch nicht das Thema ist. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen. Das war eine Anmerkung. – Dann Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe mit Blick auf die anwendungsbegleitende Datenerhebung und die Möglichkeit, diese entsprechend durchzuführen, nicht nur Daten zu sammeln, sondern auch sachgerecht auswerten zu können, eine Nachfrage. Herr Kirschner, Sie haben gerade gesagt, man kann das von der Dynamik her noch nicht genau einschätzen. Dafür mag es das eine oder das andere Argument geben. Das finde ich nachvollziehbar. Die Frage, die man sich stellen muss, ist: Wird man mehr oder weniger distinkte Populationen haben? Die einen werden damit behandelt, und die anderen werden damit behandelt. Oder ist das etwas, was sehr stark an – ich sage einmal – individuellen Präferenzen hängt? Wenn es individuelle Präferenzen sind, ist das dann nicht ein sehr großes Problem für die anwendungsbegleitende Datenerhebung? Wenn es zum Beispiel starke Patientenmerkmale gibt, die dazu führen, das eine oder das andere zu machen, dann machen Sie hier potenziell einen Äpfel-und-Birnen-Vergleich, was im nicht randomisierten Design kaum noch aufzufangen ist.

Deshalb wäre an der Stelle die Frage: Gehen Sie davon aus, dass es hauptsächlich Präferenzen sind? Dann wird es bei der Auswertung primär darum gehen, welche Imbalance man vielleicht in Fallzahlen hat, aber das kann man alles auffangen. Sind es vom Grundsatz her ähnliche Populationen? Ich lasse einmal solche Kontraindikationen bei der intrathekalen Gabe heraus. Das ist eine andere Fragestellung. Aber vom Grundsatz her sind alle gleichermaßen geeignet, und es gibt auch keine Patientenmerkmale, wo man sagt, da wird immer das und da wird immer das gemacht. Das ist eine sehr wichtige Frage für die AbD.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Als Nächstes hat sich Frau Goldbach gemeldet.

Frau Goldbach: Ich hatte mich unabhängig von der Frage gemeldet, aber ich kann auch versuchen, sie zu beantworten. Ich spreche jetzt aus Elternsicht, und ich glaube, das ist durchaus relevant, weil sich die Eltern zusammen mit den Ärzten maßgeblich für die Therapie entscheiden. Deshalb kann ich sagen – ich betreue diverse Elterngruppen –, was die Präferenzen sind. Ja, ich denke, es gibt keine Merkmale, zu sagen, Kinder mit diesen Merkmalen bekommen Risdiplom, mit diesen Merkmalen Zolgensma, sondern es ist wirklich eine Entscheidung nach Präferenzen der Eltern. Wie schon ausgeführt wurde, entscheiden sich die Eltern im Neugeborenen-Screening überwiegend für die Einmalgabe. Das ist eine ganz klare Sache. Die Kinder mit vier Kopien können nicht mit Zolgensma behandelt werden.

Nach meiner Erfahrung, was ich von den Eltern höre, wartet man gern, bis sie zwei Monate alt sind, und dann wird Risdiplom gegeben. Das wird jedes Zentrum etwas anders handhaben, und da kommt es auch auf die unterschiedlichen Erfahrungen an. Das habe ich jetzt schon öfter gehört. Insofern würde da die Zulassungserweiterung keine Änderung bringen; denn mit vier Kopien wird Zolgensma nicht möglich sein. Bei den vier Kopien wird, denke ich, nicht zwingend immer sofort nach Geburt behandelt, selbst wenn Risdiplom schon nach Geburt zugelassen ist. Das kann ich nicht sagen. Das müssen die Kliniker entscheiden, aber ich sage einmal, da sind die zwei Monate, denke ich, okay.

Wo wir viele Wechsel sehen, sind die symptomatischen Einser. Da kann ich nur sagen, aus den Gruppen, die ich betreue, aus Sicht der Patientenorganisation, haben schon sehr viele von Spinraza auf Risdiplom gewechselt. Wir selbst haben mit unserem Kind wegen der Belastung der Lumbalpunktion auch gewechselt, obwohl wir mit der Wirkung sehr zufrieden waren. Die Kinder, die noch in der Gewichtsspanne und in der Altersspanne lagen, sind auf die Einmalgabe Zolgensma gewechselt, nur dass man hier etwas mehr Klarheit hineinbringt, wie es wirklich in der Praxis ist. Es ist wirklich so, dass die Eltern zusammen mit den Ärzten die Therapie entscheiden. Mir kommt manchmal die Elternsicht etwas zu kurz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Goldbach von der Patientenvertretung. – Es hat sich jetzt Herr Professor Hagenacker gemeldet. Bitte schön, Herr Hagenacker.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Um für die erwachsenen Patienten die Frage vom IQWiG aufzugreifen, gibt es aus meiner Sicht kein strenges Kriterium, nach dem man sagen würde, diese Patientengruppe würde immer mit der einen oder der anderen Substanz behandelt werden. Im Erwachsenenalter geht es im Wesentlichen um die therapeutische Entscheidung: Nusinersen oder Risdiplom. Natürlich gibt es einen Trend: Je komplexer die Patienten in der Anatomie sind, desto eher wird aufgrund der Komplexität der Wirbelsäule Risdiplom verwendet, aber es gibt kein klar dichotomisierendes Kriterium, um vielleicht die Frage für den Erwachsenenbereich damit zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hagenacker. – Herr Kaiser noch einmal, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Noch einmal zu dem Thema bei den Neugeborenen und zu der Auswahl der Therapie: Ich habe mich, Frau Goldbach, explizit auf die Präferenzen von Eltern bezogen. Ich halte das für sehr entscheidend. Es geht nicht darum, dass einfach gesagt wird, was gemacht wird, sondern das ist selbstverständlich eine gemeinsame Entscheidung.

Ich habe jetzt zweimal gehört – einmal von Herrn Ziegler und einmal von Ihnen –, dass die Sache im Grunde genommen klar ist. Die Mehrzahl wählt Onasemnogen. Das kann man theoretisch objektivieren. Jetzt wäre die Frage: Was zeigt das SMARTCARE-Register in der Situation einer präsymptomatischen Diagnose mit maximal drei Kopien? Wie ist das Verhältnis der Behandlung zwischen Onasemnogen und Nusinersen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kirschner vom SMARTCARE-Register hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE): Ich kann dazu aus dem Stegreif keine aktuellen Zahlen nennen. Wir machen zweimal im Jahr einen Datenexport. Das müsste man noch einmal systematisch anschauen. Das kann ich aus dem Stegreif so nicht sagen. Es gibt auch eine gewisse Zeitverzögerung bei der Dateneingabe nach der Therapie. Das Screening läuft erst seit Oktober. Nach meinem klinischen Eindruck ist es eine Mehrheit der Patienten, aber konkrete Zahlen kann ich ad hoc nicht nennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu noch einmal Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu einem anderen Punkt, und das möchte ich aus dem SMArtCARE-Register verstehen, wenn es jetzt um die Frage des Vergleichs zwischen Nusinersen und Risdiplam geht: Es ist so, dass es für Onasemnogen eine Qualitätssicherungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses gibt. Das heißt, die Anwendung von Onasemnogen ist nur in Zentren möglich, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung von Onasemnogen ist das ein wesentlicher Punkt zur Auswahl der Zentren gewesen, die an dieser Datenerhebung teilnehmen können. Das sieht man an der Entwicklung des Protokolls. Das ist alles öffentlich zugänglich. Man hat gesehen, dass die Zentren, die gemäß der Qualitätssicherungsrichtlinie Onasemnogen geben dürfen, nur einen Teil der SMArtCARE-Zentren ausmachen, und wiederum diejenigen Zentren – ich sage einmal –, die in der Nähe dieser Qualitätssicherungsrichtlinienkriterien sind, die man also mit in die anwendungsbegleitende Datenerhebung für den Vergleich zu Nusinersen hineingenommen hat, in der Summe auch nicht alle SMArtCARE-Zentren ausmachen, sogar noch einige, nicht unwesentlich viele Zentren übrigbleiben.

Das heißt: Ich könnte mir vorstellen, dass sich die Aussage, es wird hauptsächlich Onasemnogen versus Nusinersen gemacht, erst einmal nur auf Zentren beziehen kann, die Onasemnogen verabreichen dürfen, und man eigentlich die Gesamtzahl der Kinder, die in Deutschland mit einer SMA behandelt werden betrachten muss. Es gibt diverse Zentren, die Onasemnogen gemäß Qualitätssicherungsrichtlinien nicht anwenden dürfen. Da ist für mich die Frage: Wie ist das Verhältnis der Zentren, die die Qualitätssicherungsrichtlinien erfüllen, versus denjenigen, die das nicht erfüllen? Es geht primär nicht um die Zahl der Zentren, sondern um die Zahl der Kinder, die in diesen Zentren behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. Wer kann das beantworten? – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE): Ich kann sagen: Für das Neugeborenencreening ist es so, dass es dezidierte Referenzzentren für die positiven Neugeborenencreeningfälle gibt. Das sind in der Regel Zentren, die die Qualitätssicherungskriterien für die Gentherapie erfüllen, sodass für das Neugeborenencreening keine relevante Zahl von Patienten an Zentren behandelt wird, die nicht die Qualitätssicherungsrichtlinie erfüllen und damit auch nicht die Gentherapie anbieten.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich dazu etwas nachfragen, Herr Zahn?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Bedeutet das in der Praxis, dass es kein Kind – verstehen Sie mich nicht falsch – mit 100 Prozent, 99 Prozent in Deutschland gibt, das im Neugeborenencreening mit maximal drei Kopien identifiziert wird, das nicht in einem dieser Zentren vorgestellt wird, die Onasemnogen geben dürfen?

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMArtCARE): So ist es vorgesehen, die Screeningzentren für das Neugeborenencreening in der Regel, es mag vielleicht eine Ausnahme geben, aber das Prinzip ist eigentlich, dass die alle das gesamte Therapiespektrum, auch die Gentherapie, anbieten, um die Familien ergebnisoffen beraten zu können.

Herr Dr. Kaiser: Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es hat sich als Nächstes noch einmal Frau Goldbach von der Patientenvertretung gemeldet. Bitte schön, Frau Goldbach.

Frau Goldbach: Das kann ich nur unterstreichen. Unsere Patientenorganisation hat mit den Klinikern festgelegt, in welche Zentren die Kinder kommen, die über das Neugeborenencreening diagnostiziert werden. Ein Kriterium war, dass die Zentren die Gentherapie anbieten können, dass es die großen erfahrenen Zentren sind, die mit allen Therapien, die zur Verfügung stehen Erfahrung haben, und dass sichergestellt ist, dass nicht ein Kind in ein Zentrum gelangt, das vielleicht wenig bis keine Erfahrung hat oder auch nicht alle Therapien anbieten kann. Das war der Hintergrund. Wir regeln gerade in der AG Kinder den Prozess noch einmal neu mit Tracking usw. Wir versuchen, das sicherzustellen. Natürlich haben die Eltern die freie Arztwahl. Sie können auch in ein anderes Zentrum gehen, das ist klar. Aber die Mehrheit ist da aufgefangen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Goldbach. – Als Nächstes hat sich Herr Dr. Flacke vom pharmazeutischen Unternehmer, Roche Pharma, gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Flacke.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Ich möchte gern noch einen Aspekt in die Selektion der Patientenpopulation für einen fairen und aussagekräftigen Vergleich einbringen, und zwar geht es um die jetzt im Diskurs mehrmals als Therapiewechsler bezeichneten vorbehandelten Patienten. Hierzu möchte ich gern sagen, dass vorbehandelte Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit in der Vortherapie oder einer unzureichenden Verträglichkeit nicht ohne Grund einen Therapiewechsel vor sich haben. Aus Sicht von Roche sollten daher diese vorbehandelten Patienten eher nicht im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung prospektiv eingeschlossen werden, da das zu maßgeblichen Verzerrungen führen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Flacke. – Als Nächstes hat sich Frau Teupen gemeldet. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Zur Ergänzung von Frau Goldbach: In der Kinderrichtlinie zum Neugeborenencreening ist festgelegt worden, wie der Algorithmus ist, und dass die in einem gewissen Zeitraum in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden sollen, dass auch die Adressen da sind. Es ist Teil der Richtlinie im Rahmen des Neugeborenencreenings, dass genau das nicht passiert, was Herr Kaiser gerade angedeutet hat. Das ist in der Richtlinie klar formuliert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen. – Als Nächstes Herr Kaiser vom IQWiG. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Punkte. Einer hat sich durch den Einwand der Firma Roche zu den Vorbehandelten ergeben. Dazu komme ich gleich noch einmal. Ich bleibe erst einmal bei der Frage der Zentren. Wir haben über Onasemnogen diskutiert. Die derzeitige Festlegung der Vergleichstherapie durch den G-BA umfasst Onasemnogen nicht. Das will ich jetzt auch nicht diskutieren. Ich bin bei dem Punkt, dass Nusinersen hier die Vergleichstherapie ist. Man könnte argumentieren, dass es für Nusinersen und Risdiplam keine Qualitätssicherungsrichtlinie gibt, die die Behandlungsmöglichkeit in Zentren einschränkt. Im Gegensatz zu Onasemnogen könnte man im Grunde genommen alle Zentren in Deutschland nehmen. Wenn ich allerdings die Diskussion richtig verstehe, dass – die Zulassungserweiterung war der Ausgangspunkt unserer aktuellen Diskussion – die präsymptomatische Diagnose im Rahmen des Screenings ohnehin nur in Zentren besprochen, diskutiert, die Therapieentscheidung zusammen mit den Eltern getroffen wird, die auch die Gentherapie Onasemnogen grundsätzlich geben können, stellt sich für mich die Frage, ob man die anwendungsbegleitende Datenerhebung, selbst wenn man einen Vergleich Risdiplam/Nusinersen macht, dann nicht auf Zentren beschränkt, ähnlich wie das für die AbD für Onasemnogen ist, solche, die Onasemnogen geben können oder mit ihren

Qualitätskriterien nah dran sind, oder ob man das für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht auf alle Zentren erweitern kann. Ich bin mir da gerade unsicher. Theoretisch könnte man es erweitern, weil beides in anderen Zentren gegeben werden kann. Praktisch hat es vielleicht keine Auswirkung, weil die Zentren, die Onasemnogen geben, diejenigen sind, die diese präsymptomatischen Patientinnen und Patienten dann sehen werden. Durch die Diskussion bin ich gerade etwas lost, um es einmal so zu sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu hat sich Frau Professor Schara-Schmidt gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Schara-Schmidt (DGKJ): Herr Kaiser, das ist richtig. Auf der einen Seite muss man sagen, wenn Sie jetzt sehen, wie der Ablauf ist, wie das Tracking ist, dann ist es so, dass die Patienten mit ihren Familien in dem jeweiligen Zentrum, wie gerade besprochen, vorgestellt werden. Wenn aber in diesem Zentrum besprochen wird, dass man sich nicht für diese Gentherapie entscheidet, dann muss man auch nicht an diesem Zentrum bleiben. Dann kann man heimatnah in Zukunft Risdiplam oder jetzt im Moment Nusinersen bekommen. Folglich werden Sie nicht alle mit allen Therapien in den festgelegten Zentren, die man auf der DGKJ-Homepage anschauen kann, finden. Wenn man sich überlegt, für die Zukunft wäre es für die Datenqualität besser, man hätte einen streng umfassten Kreis, der das macht und alle behandelt, weil man sich dann wahrscheinlich besser auf die Kriterien mit ihren Qualitäten – das meine ich ohne Wertung – einigen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Schara-Schmidt. – Frau Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Ich habe dazu eine Rückfrage: Können Sie ungefähr abschätzen, wie viele Zentren es mehr sein würden, die möglicherweise auch Risdiplam verordnen würden, als die, die jetzt Zolgensma verordnen würden? Sind diese Verordner an entsprechende Infrastrukturen angebunden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schara-Schmidt, Sie waren direkt angesprochen worden.

Frau Prof. Schara-Schmidt (DGKJ): Ich glaube, fälschlicherweise war meine Hand oben geblieben. Oder war das direkt an mich gerichtet, Frau Behring? – Ich kann es nicht beziffern, wie die Behandlungen an anderen Stellen sind. Man müsste vielleicht über die Pharma-Industrie schauen, wie viele Patienten mit Nusinersen versorgt werden. Dazu müsste man eine Umfrage machen. Oder es kann annähernd bei der nächsten Datenerhebung ins SMARTCARE geschaut werden. Ich kann das jetzt nicht mit Zahlen füllen.

Frau Dr. Behring: Vielleicht kann das von der pharmazeutischen Industrie gemacht werden. Aber das ist auch eine Antwort, wenn man es nicht abschätzen kann. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser hat sich noch einmal zu Wort gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Ein Ansatzpunkt ist die Zahl der Zentren im SMARTCARE, die jetzt nicht die Qualitätskriterien erfüllen. Das war auch Gegenstand des ersten Protokolls, dass die Auswahl nur auf diese Zentren gelegt wurde, und im zweiten Schritt, dass das ein wenig erweitert wurde. Aber die Zentrenzahl ist nur eine Antwort. Die wichtigere Antwort wäre die Patientenzahl, die in diesen Zentren behandelt wird. Ich gehe davon aus, dass man das sicher aus dem SMARTCARE-Register herauslesen kann, mit welchem Datenschnitt auch immer, ob das jetzt ein zukünftiger ist oder so. – Herr Kirschner hatte sich gemeldet, deshalb würde ich meine Frage, die ich zu den Vorbehandelten habe, zurückstellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, dann kommen Sie gleich wieder dran. Herr Kirschner antwortet erst einmal. Bitte schön, Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARTCARE): Ich denke, es gibt Unterschiede in dem Anwenderkreis. Für die Gentherapie gibt es die Qualitätssicherungsrichtlinie, die das eindeutig festlegt. Für die

Therapie mit Nusinersen sind wiederholte stationäre Krankenhausaufenthalte notwendig. Die Therapie mit Risdiplam ist eine orale Therapie. Von daher kommt grundsätzlich ein unterschiedlicher Anwenderkreis für diese drei Therapien infrage. Es ist vielleicht wichtig, die Teilnahme an dem SMARtCARE-Register als solches zu betonen. Wir haben keine Qualitätskriterien, wer sich an dem Register beteiligen darf. Wenn man qualitativ gute Daten für eine AbD produzieren will, sollte man definieren, welche Zentren entsprechend an der AbD teilnehmen, zum Beispiel dass sie trainierte Physiotherapeuten haben, die die Assessments entsprechend durchführen können und trainiert sind.

Auch hier finde ich es schwer, vorherzusehen, wie sich die Versorgungslandschaft bei einer oralen Therapie in den nächsten Jahren entwickeln wird und ob es vielleicht doch Patienten gibt, denen der Weg zu einem Neugeborenen-Screening-Zentrum zu weit ist und die die Therapie dann vielleicht an einem heimatnahen Zentrum durchführen. Von daher glaube ich, dass es wichtig wäre, wenn man qualitativ gute Daten sammeln will, auch zu definieren, an welchen Zentren die Therapie erfolgt und was dafür entsprechende Qualitätsstandards sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kirschner. – Frau Teupen, bitte, und dann noch einmal Herr Kaiser. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Das hat sich mit der Aussage von Herrn Kirschner schon fast erledigt. Aber es wäre sinnvoll, zu wissen, wo und wie Patienten behandelt werden, vielleicht außerhalb der AbD, und wer Risdiplam bekommt. Aber der Hinweis war gut, zu sagen, man muss an die Datenerhebung scharfe Qualitätskriterien stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin noch einmal bei den Zentren mit der Risdiplam-Behandlung. Herr Kirschner, Ihre Aussage hat mich gerade ein wenig aufgeschreckt. Ich bin nach allen Beschreibungen, die wir vom SMARtCARE-Register bekommen haben, davon ausgegangen, wie das auch im Protokoll zu Onasemnogen ist, dass eine Voraussetzung zur Teilnahme an dem SMARtCARE-Register, und das Teil der Vorgaben an dem SMARtCARE-Register ist, dass entsprechend qualitativ hochwertig die bestimmten motorischen Parameter etc. erhoben werden, was mit einer Schulung, physiotherapeutischen Schulung etc. verbunden ist. Jetzt habe ich Sie – das mag ich falsch verstanden haben – so verstanden, dass daran auch Zentren teilnehmen können, die nicht gewährleisten können, dass diese Daten in einer hohen Qualität zu diesen motorischen Meilensteinen erhoben werden. Habe ich das falsch verstanden, oder habe ich das richtig verstanden? Wenn ich das falsch verstanden habe, haben wir ein ganz anderes Problem.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kirschner, Sie sind direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE): Es gibt innerhalb des SMARtCARE-Registers Qualitätsunterschiede. Es gibt größere Zentren, und es gibt kleinere Zentren. Wir können nicht sicherstellen, dass jede Evaluation – das sind Real World Daten – bei jedem Patienten von einem zertifizierten oder adäquat trainierten Physiotherapeuten durchgeführt wird. Wir können den Zentren nicht vorschreiben, wer das Assessment macht. Es gibt sicher qualitative Unterschiede zwischen den SMARtCARE-Zentren. Nicht alle haben den gleichen hohen Standard, den man sich für eine AbD wünschen würde. Wir können ja – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Sind Sie fertig, Herr Professor Kirschner? Ich wollte Sie nicht unterbrechen.

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE): Ich wollte nur sagen, wir können bei der Sammlung von Routinedaten nicht vorschreiben, wer ein Assessment durchführen darf oder nicht. Wir notieren, wer das Assessment durchführt. Das wird dokumentiert, aber wir können nicht vorschreiben, dass eine bestimmte Physiotherapeutin ein Assessment nicht durchführen darf oder ein bestimmter Arzt zum Beispiel ein Assessment nicht durchführen darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, ist das damit beantwortet?

Herr Dr. Kaiser: Nicht ganz. Ich kommentiere das jetzt nur, weil ich glaube, das werden wir nicht bis zum Ende – – Man muss sich für die AbD wirklich überlegen, was das bedeutet. Sie werden nicht Personen vorschreiben können, aber Sie können im Register Mechanismen etablieren, und das haben Sie eigentlich auch, um die Datenqualität sicherzustellen. Ich bin bisher nach allen Schilderungen davon ausgegangen, dass das für wesentliche Endpunkte über alle Zentren gewährleistet ist. Jetzt ist die Frage: Ist das tatsächlich so, und muss man nicht noch andere Voraussetzungen für die AbD schaffen? Das gilt aber nur für die AbD zu Risdiplam, weil das durch diese Konzentrierung auf bestimmte Zentren bei der AbD zu Onasemogen implizit gemacht worden ist, wie gesagt, durch diese Beschränkung auf bestimmte Zentren.

Ich komme noch einmal zu dem Punkt, der eben von der Firma Roche mit den vorbehandelten Patientinnen und Patienten aufgemacht wurde. Ich gebe Ihnen recht, dass die Frage Vorbehandlung Ja/Nein potenziell Einfluss auf Effekte haben kann. Das heißt aber längst nicht, dass man die ausschließen muss, sondern das heißt prinzipiell erst einmal, dass man diesen Umstand berücksichtigen muss – in der Auswertung, in der Analyse mit Subgruppen oder wie auch immer man das macht. Ja, es ist richtig, es beeinflusst potenziell Effekte. Aber das heißt nicht, dass man die ausschließen muss. Man muss sich fragen: Beantwortet man mit einer Population vorbehandelt und danach Risdiplam oder etwas anderes, beantwortet man damit eine andere Frage, als direkt Risdiplam zu geben? Das ist sicherlich so. Damit kann man unterschiedlich umgehen, wenn man die Frage separat formuliert, indem man diese Frage als Subgruppenanalyse betrachtet, aber man muss – das ist der wichtige Punkt – nicht zwingend solche Patientinnen und Patienten ausschließen. Die Frage stellt sich offensichtlich in der Realität. Wenn man eine AbD macht, die wesentliche Fragen nicht beantwortet, ist das vielleicht auch nicht so günstig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Möchte von der Firma Roche jemand replizieren? – Frau Sturm, Sie haben das Wort.

Frau Sturm (Roche Pharma): Ich würde gern replizieren. Tatsächlich ist die Frage, je nachdem welche Population man sich anschaut. Gerade bei den symptomatischen Patienten mit SMA-Typ-2 und 3 ist in Deutschland ein Großteil mit Nusinersen vorbehandelt. Wenn diese Patienten dann auf Risdiplam wechseln, mein Kollege hat das eben erwähnt, weil zum Beispiel die Wirksamkeit nicht gegeben war oder nachgelassen hat und man dann den Patienten auf Risdiplam umstellt, ist eine andere Voraussetzung gegeben zu dem Moment, zu dem der Patient vorher Nusinersen erhalten hat. Von daher sehen wir das als schwierig an, in dem Moment Risdiplam gegenüber Nusinersen zu vergleichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Da gebe ich Ihnen völlig recht. Das wäre ein Apfel-mit-Birnen-Vergleich. Die Frage, die Sie aber stellen können ist: Wenn nach einer bestimmten Laufzeit aufgrund welchen Kriteriums auch immer, möglicherweise keine ausreichende Wirksamkeit da ist, wenn das jetzt, sage ich einmal, das Wechselkriterium ist, dann ist eine wichtige Frage in der Realität, ob eine Umstellung auf eine andere Therapie, hier Risdiplam, zu einer besseren Wirksamkeit führt, als diese Therapie fortzuführen. Sie haben völlig recht. Natürlich macht es keinen Sinn, diese Patientinnen und Patienten mit denen zu vergleichen, die dann erstmals auf Nusinersen eingestellt werden, sondern Sie müssen dann – aber das ist das Wesen einer guten vergleichenden nicht randomisierten Studie – gleiche Eingangsbedingungen in diesen Vergleich zum inhaltlich gleichen Zeitpunkt machen und ab da entsprechend beobachten. Das ist schlicht und einfach eine Definition.

Hier hilft Ihnen dieses trial emulation Konzept, wenn Sie eine randomisierte Studie machen würden. Das machen Sie hier bei der AbD nicht, die genau diese Frage stellt. Sie müssen sich überlegen, wie Sie diese Patientinnen und Patienten rekrutieren, nach welchen Kriterien Sie die rekrutieren und ab wann Sie die Behandlung starten und die Randomisierung durchführen.

Genauso müssten Sie überlegen, wie Sie diese Patientinnen und Patienten aus der entsprechenden Datenbank zu dem jeweiligen Zeitpunkt identifizieren können. Aber die Frage ist eine ganz wesentliche für die reale Behandlung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. Wird dazu das Wort gewünscht? – Das ist nicht der Fall. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine Frage zu den verschiedenen Registern. Der Hintergrund ist, dass wir von den Zulassungsbehörden die Information erhalten haben, es wird von der EMA eine Register-Studie gesponsert, die unterschiedliche Register einbeziehen und Untersuchungen zu den drei verschiedenen Wirkstoffen, die für SMA zugelassen sind, vergleichen soll. Das Gleiche ist in verschiedenen Protokollen der Komitees auf der EMA-Seite zu sehen. Einmal habe ich die Frage die pharmazeutischen Unternehmer: Ist Ihnen das bewusst? Nun haben wir nur ein Register anwesend. An das Register: Können Sie uns schon Näheres dazu sagen?

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Warum haben wir nur ein Register anwesend?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das kann ich Ihnen nicht beantworten. Alle Stellungnehmer, die zur Stellungnahme aufgefordert waren, hatten Gelegenheit, an diesem Fachausschuss teilzunehmen. Wir können niemanden zwingen, daran teilzunehmen.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Ich bin für das TREAT-NMD-Patientenregister verantwortlich. Ich kann nicht in jeder Funktion eine eigene Stellungnahme abgeben. Herr Kirschner ist für das SMARtCARE-Register hier. Alle Register sind vertreten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Dieses Faktum kannten wir nicht. – Das richtet sich an den pU und auch an Herrn Kirschner. Zunächst frage ich den pU, ob er dazu etwas sagen kann? Frau Bayer, bitte.

Frau Dr. Bayer (Roche Pharma): Uns ist von der vergleichenden Studie als EMA-Auflage nichts bekannt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann frage ich Herrn Professor Kirschner. Herr Professor Kirschner, ist Ihnen etwas darüber bekannt?

Herr Prof. Dr. Kirschner (SMARtCARE): Mir ist die Ausschreibung der EMA bekannt, die sich immer auf einen Kreis von vordefinierten contractors der EMA bezieht, die sich darauf bewerben konnten. Wir waren mit verschiedenen in Kontakt. Das Konzept der EMA war aber schwer umsetzbar, sodass ich nicht weiß, ob sich am Ende irgendeiner der contractors auf diese Ausschreibung beworben hat. Die Idee war eigentlich, von allen beteiligten Registern die Daten zu sammeln und die dann für die EMA in einer Publikation zu veröffentlichen. Das war verständlicherweise für die beteiligten Register in dieser kurzen vorgegebenen Zeitfrist und von der Methodik her schwer umsetzbar. Ich weiß nicht, ob das jetzt läuft, ob das doch jemand gemacht hat. Das SMARtCARE-Register hat sich an keinem Konzept beteiligt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Hagenacker.

Herr Prof. Dr. Hagenacker (DGN): Ich möchte an der Stelle ergänzen: Wenn man europaweit Register betrachten würde, hat man vielleicht eine gewisse Verzerrung von Daten, weil es in den Ländern unterschiedliche Versorgungsstandards gibt. In Deutschland sind die über die Zentren mit vielleicht allenfalls geringen Unterschieden relativ ähnlich. Das ist europaweit nicht so, weil sich bei Registern aus unterschiedlichen Ländern der unterschiedliche Zulassungsstatus oder das Label der einzelnen Medikationen unterschieden können. Wenn man das in den deutschen Versorgungskontext übertragen wollen würde, kann das mitunter zu einer Verzerrung führen. – Das wäre mein Kommentar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hagenacker. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem Punkt, den Herr Hagenacker und Frau Walter mit Blick auf TREAT-NMD gemacht haben: Wir haben im Rahmen des Konzepts zu Onasemnogen mit den Vertreterinnen und Vertretern in Großbritannien zu dem TREAT-NMD-Network gesprochen. TREAT-NMD ist kein Register, sondern ein Meta-Register, also eine Zusammenfassung von verschiedenen Einzelregistern, Länderregistern. Eine klare Aussage war: Im Grunde genommen kann das Konsortium nicht sicherstellen, dass die Datenqualität unabhängig von Versorgungsstandards über die verschiedenen einzelnen Länderregister in diesem TREAT-NMD-Konsortium gleichermaßen sichergestellt wird, weil das Sache der einzelnen Länder ist. Man hat grundsätzlich in dem Zusammenhang TREAT-NMD heterogene Datenlage und heterogene Datenqualität. Es gab Bestrebungen – dahin geht meine Frage –, einen einheitlichen Datensatz zu machen, der für alle in dem TREAT-NMD-Konsortium vertretenden Register gültig ist. Wie ist da der Stand der Dinge? Da ist etwas im Zusammenhang mit der Firma Biogen versucht worden, zu entwickeln. Gibt es inzwischen einen verbindlichen umfangreichen Datensatz, der in den im TREAT-NMD vertretenen Länderregistern vorgesehen ist? Und wenn ja: Ab wann ist der gültig?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Walter.

Frau Prof. Dr. Walter (DGN): Es gab schon immer einen harmonisierten Datensatz bei den TREAT-NMD-Registern. Nur bei den TREAT-NMD-Registern ist es so, dass manche Länder, wie zum Beispiel wir in Deutschland, patient-based registries haben. Das heißt, die Patienten geben die Daten ein und nicht die Ärzte. In anderen Ländern geben Ärzte die Daten ein. Deshalb muss die Fragestellung länderspezifisch unterschiedlich sein. Diese Register sind für Trial Readiness entwickelt, nicht prinzipiell als Verlaufskontrollregister.

Es gibt einen Datensatz, der aktuell für alle implementiert wird, die einen Teil dieser Daten abgreifen, auch für patientenbasierte Register. Für Deutschland, denke ich, wird für diese Fragestellungen immer das SMARTCARE-Register maßgeblich sein, weil das ein Disease-Register ist, das von Experten geführt wird. Die Register sind eigentlich komplementär zueinander und haben eine etwas andere Zielsetzung.

Herr Dr. Kaiser: Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Walter. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Eine kurze Frage, die ich vorher schon hatte, ob es noch etwas zu den Endpunkten zu sagen gibt. Es gab einige Hinweise aus den Stellungnahmen. Gibt es noch Hinweise, wie zum Beispiel der primäre Endpunkt, wie Power und so etwas, auf was gepowert werden soll?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann zur Frage von Frau Teupen Stellung nehmen? – Frau Teupen, könnten Sie das noch etwas konkreter machen?

Frau Teupen: Es ist die Frage verschiedenster Therapieoptionen. Die eine ist wahrscheinlich nicht mit drin. Was sind relevante Unterschiede, die man erwarten könnte? Sind das vielleicht UEs, die vielleicht den Schwerpunkt eher, wie es beschrieben wurde, Todesfälle wahrscheinlich nicht. Dann haben wir Typ-SMA-3, bei dem wahrscheinlich eine Beatmung kein Thema ist. Vielleicht gibt es dazu noch Hinweise zu ergänzen. Aber anscheinend nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Möchte dazu jemand etwas sagen? – Das ist nicht der Fall. Gibt es weitere Fragen? – Herr Fecker von der Firma Roche. Bitte schön.

Herr Fecker (Roche Pharma): Danke schön. – Mich interessiert noch: Im Konzept wurde nahegelegt, in den Zwischenanalysen oder in den Interimsanalysen die Effektstärke oder generell die Machbarkeit oder Realisierbarkeit zu überprüfen. Uns würde interessieren, wie so eine Interimsanalyse konkret aussehen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Sie machen sonst auch Interimsanalysen zu Studien. Insofern ist mir noch nicht ganz klar, was Ihre Frage ist. Was meinen Sie mit: Wie soll das aussehen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Fecker, bitte.

Herr Fecker (Roche Pharma): Gerade bei den Patienten mit geringem Schweregrad hatten Sie in Ihrem Konzept aufgrund der nicht vorliegenden oder dünnen Evidenz bisher keine initiale Fallzahlplanung gemacht. Sie haben vorgeschlagen, in den Interimsanalysen eine Fallzahlplanung zu machen. In den pivotalen Studien hat man in der Regel von Beginn an eine Fallzahlplanung. Wir sehen, dass es hier schwierig ist. Trotzdem möchten wir die Gelegenheit nutzen, das mit Ihnen zu diskutieren. Wenn Sie möchten, kann ich einen Vorschlag machen, wie wir das sehen. Dann können Sie sagen, ob das ungefähr in Ihre Richtung geht. Wir würden die Effekte aus den Interimsanalysen für eine weitere Fallzahlplanung verwenden und dann Stopp-Kriterien für die Power einführen. Das heißt, wenn die Power am Ende unter 50 oder 60 Prozent sein sollte, würden wir die Realisierbarkeit in diesem Vergleich als nicht mehr gegeben ansehen. Geht das ungefähr in Ihre Richtung? Es wäre für uns spannend, wenn Sie dazu einen Kommentar abgeben könnten. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Ziegler gemeldet. Herr Dr. Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Vielleicht im Hinblick auf die Frage vorher und die jetzige, gleichzeitig die Endpunktfrage: Aus Sicht der Fachgesellschaften ist es schwierig, den Endpunkt von Mortalität und dauerhafter Beatmung zu wählen, wenn wir von präsymptomatischen Patienten sprechen. Das sind Patienten, die zum Therapiezeitpunkt keine oder wenige Einschränkungen haben. Die Therapien sind Gott sei Dank alle drei in der Lage, genau diesen Endpunkt mit nahezu hundertprozentiger Sicherheit zu vermeiden. Das heißt, sterben werden hoffentlich wenige bis gar keine Patienten. Die dauerhafte Beatmung ist bei wirklich präsymptomatischen Patienten, wenn es die Definition erfüllt, auch ein extrem seltenes Ereignis. Das heißt, die Endpunktwahl sollte aus unserer Sicht überdacht werden, sowohl im Hinblick auf die Interimsanalyse als auch die endgültige Analyse.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Ziegler. – Herr Skipka vom IQWiG, bitte, und danach Herr Kaiser vom IQWiG.

Herr Dr. Skipka: Wir haben in dem Konzept diese Zwischenauswertung angeregt, um die Annahmen, die man vorher ohne die vielen Informationen hat, überprüfen zu können. Sie haben gesagt, Herr Fecker, um zu schauen, ob das Ganze überhaupt realisierbar ist. Konkret meinten wir: Man steckt am Anfang bestimmt Annahmen in die Fallzahlplanung, gewünschter Effekt, Varianzen usw. Das ist mit sehr großen Unsicherheiten behaftet. In der Zwischenauswertung, wenn man schon einige Daten hat, kann man schauen, ob die Annahmen zumindest in etwa zutreffen oder ob man völlig danebengelegen hat, um dann gegebenenfalls adaptieren zu können. So war das gemeint.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Skipka. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Das ergänzend: Insofern geht das, was Sie gesagt haben, Herr Fecker, in die Richtung. Ich glaube, ein wesentlicher Punkt ist, das ist auch ein Kommentar, das haben Sie sicherlich in der zusammenfassenden Dokumentation zu der AbD zu Onasemnogen gesehen, diese beiden Dinge sind sehr nah beieinander, dass diese Entscheidung vorab nicht alleine auf Stopp-Kriterien definiert getroffen werden sollte. Es macht Sinn, die im Protokoll und im SAP zu beschreiben. Aber das muss dann ein Gegenstand dieser Beratung im G-BA sein, ob das jetzt zutrifft oder ob es einen Grund gibt, warum man es doch machen sollte, oder vielleicht auch, obwohl die Stopp-Kriterien knapp nicht gerissen sind, man es nicht mehr machen sollte, weil andere Gründe dagegen sprechen, das fortzuführen; aber diese Entscheidung dann zugänglich zu machen.

Zu der Frage, wie Sie das definieren: Das bringe ich jetzt mit Herrn Ziegler zusammen. Es ist klar, dass es wenige Daten gibt. Es gibt aber in manchen Bereichen auch nicht gar keine Daten. Das, was Sie gerade gesagt haben, Herr Ziegler, die machen das schon alle mehr oder weniger

gleich, die Therapien, ist nicht das, was die einzelnen Hersteller behaupten, um es einmal so zu sagen. Das heißt, und das jetzt wieder auf die Firma Roche bezogen: Sie müssen letztendlich eine Hypothese haben, warum Sie denken, dass Risdiplam einen Zusatznutzen gegenüber den anderen Therapien hat. Sie müssen also abschätzen, warum und in welcher Größenordnung Risdiplam gegenüber den Vergleichstherapien einen Vorteil gegenüber Nusinersen hat, das ist hier die Vergleichstherapie, oder Onasemnogen, wenn Sie einen anderen Vergleich hätten. Das heißt, Sie müssen sich überlegen: Welchen Unterschied erwarten Sie? In welchem Endpunkt erwarten Sie das? Dass man trotzdem diesen Punkt Beatmung, Todesfälle beobachtet, ist vom Grundsatz her klar, weil es gegebenenfalls offen ist, weil genau diese relevanten vergleichenden Daten fehlen. Wenn man das alles genau wüsste, bräuchte man keine anwendungsbegleitende Datenerhebung; denn dann hätte man das Ergebnis, dass sich das alles nicht unterscheidet.

Der konkrete Punkt an der Stelle ist: Es ist letztendlich Ihre Aufgabe als Hersteller, in Ihrem Protokoll eine Hypothese zu definieren, in der Sie sagen: Wir gehen davon aus, dass wir da einen relevanten Unterschied sehen, und der Unterschied ist aus unserer Sicht so und so, und dafür machen wir diese und jene Planung. Herr Ziegler, das, was Sie gesagt haben, entspricht nicht dem, was in den Dossiers steht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Fecker, haben Sie dazu eine Rückfrage?

Herr Fecker (Roche Pharma): Nein, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Stehling hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Stehling.

Herr PD Dr. Stehling (Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie): Ich bin ein wenig außen vor, weil wir pädiatrischen Pneumologen nicht die primär Verordnenden sind. Ich möchte aber einen Kommentar abgeben, der sich auf symptomatische Patienten bezieht. Da ist es so, dass die Indikation zum Start der dauerhaften oder nicht invasiven Beatmungstherapie unscharf sein kann, weil auch Kinder beatmet werden können oder sollen, wenn sie eine schwere Komplikation, zum Beispiel eine Lungenentzündung erleiden. Die Wahrscheinlichkeit, eine Lungenentzündung zu erleiden, ist bei Säuglingen mit spinaler Muskelatrophie in den Wintermonaten größer, verglichen mit den Sommermonaten. Deshalb glaube ich, dass der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt. Man muss auf jeden Fall mehrere Episoden Sommer und Winter beachten, wenn man den Effekt auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmungstherapie abschätzen möchte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Stehling für diesen Kommentar. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Keine weiteren Wortmeldungen? – Frau Bayer von Roche. Bitte schön, Frau Bayer.

Frau Dr. Bayer (Roche Pharma): Ich wollte noch einmal kurz zusammenfassen: Wir haben Verschiedenes zu den Populationen diskutiert, ob ich das soweit richtig verstanden habe, weil es eventuell einen Einfluss auf Anpassungen in dem Konzept haben könnte. Wir haben diskutiert, dass die spannenden Populationen insbesondere die Neugeborenen sind. Das heißt, wir sind bei den Patienten, die genetisch diagnostiziert werden. Hier ist für uns ein wichtiger Punkt, dass wir diese gerne anhand der SMN2-Genkopienanzahl nach Patientengruppen aufgespaltet analysieren würden. Das wäre ein Punkt, der es hoffentlich durch die zeitnahe Zulassungserweiterung möglich machen würde, sich diese Patienten für Risdiplam anzuschauen.

Der andere Punkt wären die symptomatischen Patienten, die mein Kollege vorhin angesprochen hat. Die symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1 und Typ 2 sind aus unserer Sicht nicht mehr möglich, zu rekrutieren, weil das Neugeborenencreening seit Oktober 2021 flächendeckend läuft. Wir sehen diese Patienten deshalb nicht mehr vorkommen. So habe ich

zumindest die Fachexperten zu dem Thema verstanden. Ist das richtig? Meine andere Frage wäre, wie das mit einer Anpassung im Konzept ablaufen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer will das kommentieren, was der pU in den Raum stellt? – Erst einmal Herr Kaiser, dann Frau Behring und Herr Ziegler. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich hätte jetzt nur auf den Beschluss zu Onasemnogen verwiesen, der nach dem Fachgespräch eine gewisse Änderung im Vergleich zu dem ursprünglichen Auftrag und dem Konzept hatte.

Frau Dr. Behring: Ich habe nichts zu ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (Gesellschaft für Neuropädiatrie): Ich kann versuchen, es zu beantworten. Ich würde Ihnen zustimmen, wenn wir davon ausgehen, dass alle drei die gleichen Startvoraussetzungen haben. Mit „alle drei“ meine ich alle drei Therapien im Neugeborenenalter mit drei zugelassenen Produkten. Wir geben Ihnen vollkommen recht, dann sollten die einzelnen Therapien untereinander verglichen werden, und eine mögliche Stratifizierung wäre die SMN2-Kopienzahl in Untergruppen. Dazu volle Zustimmung.

Bei den symptomatischen Patienten, sofern es ein prospektiver Vergleich mit gleichen oder ähnlichen Einschlussbedingungen sein soll, würden wir Ihnen auch zustimmen. Dann wird es schwierig mit der Rekrutierung sein. Sprich: Die aktuellen PICO-Untergruppen fanden wir, so steht es auch in unserer Stellungnahme, sehr schwierig rekrutierbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Ziegler. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann kommen wir zum Ende dieses Fachaustausches. Ich bedanke mich herzlich bei allen, die sich daran beteiligt haben. Sie können davon ausgehen, dass all dies sorgfältig ausgewertet und in die weitere Beratung und Beschlussfassung einbezogen wird. Nochmals herzlichen Dank. Ich beende hiermit den Fachaustausch und wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Novartis Gene Therapies:

Nach unserem Verständnis der gesetzlichen Vorgaben in § 35a Abs. 3b Satz 3 und Satz 4 SGB V hat der G-BA insbesondere möglichst genaue Vorgaben zur Methodik in seinem Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzugeben. Vor diesem Hintergrund sieht Kapitel 5 § 56 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA vor, dass im Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung insb. Anforderungen an die Methodik der Datenerhebung enthalten sein müssen. Dies soll die gesetzlich vorgesehene Beteiligung der Zulassungsbehörden und Fachkreise auch im Hinblick auf die methodischen Festlegungen ermöglichen. Das IQWiG-Konzept vom 15.02.2022 adressiert jedoch eine Reihe zentraler methodischer Anforderungen nicht oder allenfalls oberflächlich. So fehlen z.B. Anforderungen an den Umgang mit Behandlungswechsel vollständig, zum Umgang mit fehlenden Daten wird lediglich auf die Notwendigkeit einer Präspezifikation durch den pharmazeutischen Unternehmer im Statistischen Analyseplan (SAP) hingewiesen. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht jedoch bisher keinerlei Beteiligungsmöglichkeiten der Zulassungsbehörden und Fachkreise zu den vom pharmazeutischen Unternehmer vorzulegenden Studiendokumenten (Protokoll und SAP) vor, obwohl es aus Sicht von Novartis Gene Therapies überaus zielführend wäre. Eine breite Diskussion methodischer Ansätze unter Würdigung der Realbedingungen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der Deutschen Routineversorgung einer seltenen Erkrankung ist daher in einer späteren Verfahrensphase (nach Vorlage von Studienprotokoll und SAP) nicht mehr möglich.

Bewertung des G-BA

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen, entsprechend wird ein Studienprotokoll und SAP mit Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung empfohlen (Emulation der Zielstudie). Die auf Basis der bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien in die Registerstudie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollten der Intervention zugewiesen werden, die sie zu Beginn ihrer Behandlung der zu untersuchenden Erkrankung bzw. Indikation erhielten. Es wird empfohlen, die Erstbehandlung für die Gruppenzuordnung heranzuziehen und im Sinne einer Treatment-Policy-Strategie auszuwerten. Darüber hinaus sollten Therapiewechsel bzw. Therapiesequenzen mit Sensitivitätsanalysen adressiert werden.

Für die Registerstudie sind bezüglich der Auswertung der Daten auch Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder vorab im Studienprotokoll darzulegen.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Patientenpopulation

AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft):

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten, kontrollierten Studien sind nur zur SMA Typ 1 erhältlich. Leider fehlen valide Daten für SMA Typ 2 und 3. Besonders für den Nachweis der Wirksamkeit von Risdiplam und Nusinersen bei Jugendlichen und Erwachsenen fehlen valide klinische Studiendaten. Wird erwartet, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung Aussagen für das Ausmaß der Wirksamkeit bei älteren, schwer betroffenen Patientinnen und Patienten liefert?

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP):

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit SMA und 1-3 SMN2-Kopien und Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit SMA I oder II: Nach aktueller Datenlage werden etwa 90-95% aller betroffenen Kinder mit SMA im Neugeborenen-Screening detektiert und im Falle des Vorliegens von ≤ 3 SMN2-Kopien sofort behandelt - die überwiegende Mehrzahl dieser Kinder wird derzeit daher nicht mit Risdiplam behandelt (Risdiplam steht in diesem Alter aufgrund der aktuellen Zulassung nicht zur Verfügung) und die Fragestellungen können realistisch nicht beantwortet werden.

Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: grundsätzlich eine kleinere Stichprobe, im Zuge des Neugeborenen-Screenings inzwischen sehr selten geworden bzw. allenfalls mit Neudiagnosen aus der Zeit, in denen das Screening noch nicht eingeführt war.

Mögliche und realistische Patientengruppen könnten als Vorschlag der Fachgesellschaften evtl. sein:

Patientengruppe a1:

Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen-Screening mit bis zu 2 Kopien des SMN2-Gens

Patientengruppe b1:

Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen-Screening mit 3 Kopien des SMN2-Gens

Patientengruppe a3:

Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen-Screening mit 4 Kopien des SMN2-Gens

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Bei der Datenerhebung wird grundsätzlich die „alte“ Klassifikation der SMA angewendet, die an den höchsten erreichten motorischen Meilensteinen orientiert ist. Diese folgt bekanntlich weniger einer biologischen als einer klinischen Einteilung, beschreibt jedoch letztlich nur den natürlichen Krankheitsverlauf und kann naturgemäß Modifikationen des natürlichen Verlaufs durch Therapien nicht berücksichtigen. Diese Entscheidung ist zwar insofern nachvollziehbar,

als dass auch in den klinischen Studien diese Klassifikation im Studiendesign angewendet wurde [...]. Die Verbesserungen (durch aktuelle Therapien) sind jedoch insbesondere bei länger bestehender Krankheitsdauer mit dieser Klassifikation nicht zu erfassen, so dass eine zunehmende Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen inzwischen die Phänotypen anhand der aktuellen motorischen Situation orientieren [...] und in „Non-sitter“, „Sitter“ und „Walker“ unterscheiden. Auch die Behandlung im früheren Kindesalter lässt erwarten, dass wir in den kommenden Jahren mit einer deutlichen Varianz von Phänotypen zu rechnen haben. Darüber hinaus zeigen sowohl die Real World Daten als auch die klinischen Studien, dass die motorische Restfunktion vor der Therapie für das Outcome entscheidender ist als der klinische Phänotyp.

SMARtCARE:

Bei Patienten und Patientinnen, die im Rahmen des Neugeborenen Screenings identifiziert werden und die bis zu drei SMN2 Kopien aufweisen wird eine zeitnahe medikamentöse Therapie empfohlen. Somit werden für die Patientengruppe b1 keine ausreichenden mit Risdiplam therapierten Patienten und Patientinnen zur Verfügung stehen. Ein Vergleich in dieser Kohorte wäre nur sinnvoll, falls die Zulassung von Risdiplam in Zukunft auch auf die ersten beiden Lebensmonate erweitert würde.

Novartis Gene Therapies:

Das IQWiG -Konzept sieht über PICO -Schemata eine Stratifizierung der einzuschließenden Patienten in vier Studienpopulationen vor. Es erfolgt dabei eine Zusammenfassung sowohl von symptomatischen Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I und II (Population a1) als auch von präsymptomatischen SMA-Patienten mit bis zu 2 und 3 Kopien des SMN2 -Gens (Population b1). Diese Populationsdefinitionen weichen erkennbar von den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Aparpovovec einerseits sowie den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation SMA andererseits ab. Eine Gruppierung von Patienten mit Typ I und Typ II SMA sowie präsymptomatischen Patienten mit bis zu 2 und 3 Kopien des SMN2- Gens ist medizinisch und methodisch nicht sachgerecht, da diese Patientengruppen durch völlig unterschiedliche Prognosen hinsichtlich einer Erreichung zentraler Studienendpunkte (z.B. ereignisfreies Überleben, Erreichung und Erhalt motorischer Meilensteine) gekennzeichnet sind.

Roche Pharma GmbH:

Um eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zu erreichen, sollten Patienten möglichst nur eingeschlossen werden, wenn die Behandlung und Dokumentation in SMARtCARE nach einem Ereignis beginnt, das entweder zu Änderungen des Patientenkollektivs führt oder die Erhebung der Daten maßgeblich beeinflusst. Beispiele hierfür sind die Zulassung von Risdiplam sowie die Aufnahme der SMA in das Neugeborenen Screening.

Risdiplam ist das dritte zugelassene Medikament für die Behandlung der SMA. Aus diesem Grund ist ein Großteil der mit Risdiplam behandelten Patienten bereits vorbehandelt. Mangelnde Wirksamkeit der Vortherapie, das Erreichen eines Plateaus oder eine potentiell unzureichende Verträglichkeit können Ursache für einen Therapiewechsel sein. Dies kann zu

Verzerrungen in den vergleichenden Daten führen. Vorbehandelte Patienten sollten daher nicht in die vergleichend ausgelegte AbD einbezogen werden.

Nach Aufnahme der SMA in das Neugeborenencreening wird ein Großteil der Patienten präsymptomatisch diagnostiziert. Die Patienten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose deutlich von symptomatisch diagnostizierten Patienten. Die Anzahl von symptomatisch diagnostizierten Patienten reduziert sich durch die Aufnahme der SMA in das Neugeborenencreening stark. Eine Rekrutierung der Patientengruppe „a1“ ist daher nicht möglich. Die Patienten, die im Neugeborenencreening identifiziert werden, sollten anhand ihrer SMN2-Genkopienanzahl in Patientengruppen aufgeteilt und analysiert werden.

Risdiplam ist gegenwärtig ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens zugelassen. Aus diesem Grund wird Risdiplam gegenwärtig nicht bei Patienten angewendet, die im Rahmen des Neugeborenencreenings diagnostiziert und unmittelbar behandelt werden. Auf Basis der RAINBOWFISH-Studie wird gegenwärtig die Erweiterung der Zulassung für Patienten, die jünger als zwei Monate sind, geprüft. Es ist erforderlich, diese Patienten mit Zulassungserweiterung in die AbD einzuschließen, um aussagekräftige Evidenz zu der genannten Patientenpopulation zu generieren

Bewertung des G-BA

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Risdiplam umfasst laut Zulassung bisher Patientinnen und Patienten mit 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 einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Januar 2022 einen Antrag auf Indikationserweiterung für die Behandlung von Patienten und Patientinnen unter 2 Monaten auf der Grundlage der Zwischenergebnisse der Studie BN40703 (RAINBOWFISH) bei der EMA eingereicht. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag die Zulassung für die Anwendungsgebietserweiterung noch nicht vor. Vor dem Hintergrund der zu erwartenden Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam weitet der G-BA den Anwendungsbereich des Beschlusses zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten aus.

Die Phänotypeneinteilung wird in der Fachliteratur und auch im Studienprogramm zu Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen vorgenommen, immer unter der Berücksichtigung, dass die Subtypen ein phänotypisches Kontinuum repräsentieren, das sich von einem sehr schweren Krankheitsbild (mit Beginn in utero) zu einem sehr milden Krankheitsbild (mit Beginn im Erwachsenenalter) erstreckt. Bestandteil der Forderung des Beschlusses sind sowohl präsymptomatische Patienten, als auch symptomatische SMA-Patienten. Für die geforderten Patientenpopulationen wird seitens des G-BA eine getrennte Auswertung erwartet. Inwieweit eine gemeinsame Auswertung für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und mit bis zu zwei bzw. drei Kopien sachgerecht ist, sollte hierbei überprüft werden.

Eine alleinige Stratifizierung der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu untersuchenden SMA Patientinnen und Patienten anhand der Anzahl der Kopien des SMN2 Gens erscheinen für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet. Der G-BA geht davon aus, dass der Behandlungsbeginn vor oder nach Symptombeginn bei der SMA ein Merkmal mit

besonders starker Bedeutung ist, so dass eine alleinige Confounder-Adjustierung als nicht ausreichend erscheint.

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens sind ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Risdiplam umfasst, jedoch nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam:

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit SMA ist laut Literaturangaben gering (ca. 15 %) Fehler! Textmarke nicht definiert.. Gleichfalls sind derzeit im Register SMArtCARE nur sehr wenige Patientinnen und Patienten, welche ausschließlich mit BSC behandelt werden, eingeschlossen. Da auf Grundlage der genannten Punkte nicht davon auszugehen ist, dass hinreichend aussagekräftige Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, welche ausschließlich BSC erhalten, für eine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC gewonnen werden können, betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt. Onasemnogen-Abeparvovec ist jedoch nur für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens zugelassen. Vor dem Hintergrund eines erforderlichen Vergleichs gegenüber den bestimmten zweckmäßigen Therapiealternativen nach ärztlicher Maßgabe betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Risdiplam bzw. mit den Vergleichstherapien Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Risdiplam und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Comparator

AkdÄ:

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung der SMA vor einer dauerhaften Schädigung der Muskulatur durch eine Muskelatrophie hat zur Einführung des Neugeborenen Screenings für die SMA geführt. In Deutschland besteht inzwischen ein flächendeckendes Neugeborenen Screening auf das Vorliegen einer SMA. Damit werden etwa 90– 95 % aller betroffenen Kinder mit SMA im Screening entdeckt und im Falle des Vorliegens von weniger als drei SMN2-Kopien sofort behandelt. Die Zeit von Geburt bis Behandlungsbeginn liegt deswegen in den ersten zwei bis vier Lebenswochen. Bei Patienten mit vier Kopien von SMN2 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein milderer Verlauf der SMA anzunehmen. Deshalb wird auch in den ersten Lebensmonaten unter engmaschiger Kontrolle mit einer Behandlung abgewartet. Spätestens bei Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten ist eine Behandlung sicher indiziert. Amerikanische Empfehlungen raten zu einem sofortigen Therapiebeginn.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich bei der frühen Behandlung der SMA die meisten Familien und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei einem präsymptomatischen Kind mit SMA und bis zu drei Kopien des SMN2- Gens sich aktiv gegen eine intrathekale Therapie mit Nusinersen, sondern für eine Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec entscheiden. Die intrathekale Therapie mit Nusinersen wird heute häufig als zu belastend angesehen.

Da die Wirksamkeit der krankheitsspezifischen Therapien der SMA nicht hundertprozentig ist und trotz einer adäquaten Therapie Symptome auftreten, gehören diverse supportive Therapien zum Behandlungsstandard. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer SMA außerhalb des Neugeborenen Screenings und mit einem späteren, symptomatischen Behandlungsbeginn. Die supportiven Behandlungen sind abhängig vom aktuellen Funktionszustand der Muskelfunktion des Patienten. Dazu sollte durch Hilfsmittel die bestmögliche Körperhaltung erreicht werden und durch Physiotherapie und Orthesen sollten Kontrakturen vermieden und die Gelenkbeweglichkeit erhalten werden. Diese Behandlung dient auch der Vorbeugung von Schmerzen. Die Schluckstörung und eine gastrointestinale Fehlfunktion erfordern eine spezifische Ernährungstherapie. Manifeste Schmerzen müssen behandelt werden und durch Ergotherapie kann die Teilhabe am Leben verbessert bzw. ermöglicht werden. Bei Ateminsuffizienz wird eine nicht-invasive Beatmung eingeleitet und bei Gehunfähigkeit ein Rollstuhl eingesetzt.

DGKJ und GNP:

Mögliche und realistische Patientengruppen könnten als Vorschlag der Fachgesellschaften evtl. sein:

Patientengruppe a1:

P(opulation): Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen Screening mit bis zu 2 Kopien des SMN2-Gens

I(ntervention): Risdiplam

C(omparator): Onasemnogen Abeparvovec oder Nusinersen

Patientengruppe b1:

P(opulation): Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen Screening mit 3 Kopien des SMN2-Gens

I(ntervention): Risdiplam

C(omparator): Onasemnogen Abeparvovec oder Nusinersen

Patientengruppe a3:

P(opulation): Neugeborene bis zu einem Alter von 6 Wochen mit einer 5q-assoziierten SMA aus dem Neugeborenen-Screening mit 4 Kopien des SMN2-Gens

I(ntervention): Risdiplam

C(omparator): Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von BSC oder Nusinersen

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens: Aus ethischer Sicht muss aber diskutiert werden, ob ein abwartendes Verhalten ohne krankheitsmodifizierende Therapie (BSC) in der Gegenwart wirklich gerechtfertigt ist bzw. in der klinischen Praxis eingesetzt wird. Aus der jüngeren Erfahrung und aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Expertengruppe ist zudem sehr unwahrscheinlich, dass sich eine große Anzahl von Familien bei ihrem präsymptomatischen Kind mit 4 SMN2-Kopien in Zukunft aktiv für eine intrathekale Therapie mit Nusinersen entscheiden wird.

SMArtCARE:

Aus klinischer Perspektive ist es bedauerlich, dass die Gentherapie mit Abeparvovec onasemnogen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt wird, weil diese Therapie zunehmend eingesetzt wird und damit ein Vergleich für zukünftige Therapieentscheidungen von erheblicher Relevanz ist.

Roche Pharma GmbH:

Für die Patientenpopulation b1 wurde die Vergleichstherapie Nusinersen festgelegt. In der Versorgungsrealität werden diese Patienten aber nahezu ausschließlich mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt. Hierdurch wird die Rekrutierung des Vergleichsarmes maßgeblich erschwert.

Bewertung des G-BA

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2- SMA und Typ-3- SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt.

Outcome

AkdÄ:

Das SMArtCARE-Register wurde als einziges geeignetes Register identifiziert, die Outcome-Messparameter für die in den Tabellen 1 bis 4 beschriebenen Patientengruppen a1, a2, b1, b2 zu liefern. Aber ein wesentlicher Parameter, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument) wird in diesem Register nicht hinterlegt, da im Register keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor-gesehen ist. Dieser Outcome-Parameter ist aber wesentlich, da er nicht nur ein wichtiger Endpunkt für einen

Patient Reported Outcome (PRO) ist, sondern auch entscheidend sein wird für den Beleg eines möglichen Zusatznutzens von oralem Risdiplam gegenüber intrathekalem Nusinersen. Bewertet man die Wirksamkeit der beiden Spleißmodifikatoren aus den primären Zulassungsstudien finden sich offensichtlich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen. Aber der mögliche Vorteil einer oralen (Risdiplam) vs. intrathekalen Applikation (Nusinersen) bedarf eines validen Messinstrumentes der Lebensqualität, das im SMARtCARE-Register fehlt.

DGN:

Bei SMA Typ 3 Patienten ist die Erfassung des Zeitpunkts der (dauerhaften) Beatmung klinisch nicht relevant, da bei diesem Phänotyp im Regelfall keine deutliche Einschränkung der Atmungsfähigkeit nachweisbar ist bzw. eine dauerhafte Beatmung nur in extrem seltenen Ausnahmefällen erforderlich ist

Eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unbedingt zu begrüßen und letztlich ja auch das Ziel der therapeutischen Bemühungen. Hierbei sind auch altersbezogene Einflüsse zu berücksichtigen. Es gibt aktuell jedoch kein für die SMA validiertes QoL-Messinstrument, jedoch erste Daten z.B. zum Quality of Life Questionnaire for Neuromuscular Disease (INQoL), zur SMA Independence Scale (SMAIS) und zum SMA Health Index (SMA-HI); der SMAIS kam bereits in der SUNFISH-Studie, bei der auch erwachsene Patienten eingeschlossen wurden, zur Anwendung, so dass wir zur besseren Vergleichbarkeit die Verwendung des SMAIS befürworten würden.

Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG):

In den PICO Fragen wird bei „Outcome“ unter sonstigen Komplikationen (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) angegeben. Da bekannt ist, dass eigentlich alle diese Patienten früher oder später eine Wirbelsäulenverkrümmung erleiden, sollte dieser Outcomeparameter genauer spezifiziert werden. Hierzu könnte die Messung der Rumpfhöhe in Relation zur Körpergröße, des Rippenbuckels und die Erfassung der Sitzfähigkeit helfen. Bei sichtbar progredienten Verkrümmungen wäre auch eine orthopädische Untersuchung und evtl. Röntgenuntersuchung indiziert. Da diese Patienten meist an neuromuskuläre Zentren und SPZ angebunden sind, sollte dies kein Problem sein. Zumindest sollte Wirbelsäulenverkrümmung und evtl. Sitzfähigkeit als Parameter aufgeführt werden, da man sich von dem Medikament erhofft, dass es hierauf positiven Einfluss hat

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.:

Die Sammlung unerwünschter Ereignisse in einem Register ist immer viel weniger systematisch als in einer klinischen Studie, es werden am ehesten drug-related UEs erfasst, da diese den Ärzten im Behandlungsalltag auffallen. Daher sollte der Fokus auf den drug-related UE liegen, und insbesondere auf den schwerwiegenden UE.

Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP):

Neben dem Outcomeparameter „Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung“ sollte die Frequenz von Atemwegsinfekten/Hospitalisierungen nachverfolgt und ab dem Schulkindalter zusätzlich die FVC und der PCF sowie der Einsatz der mechanischen Hustenassistentz abgebildet werden.

Bewertung des G-BA:

Für die vorliegend geforderten Patientenpopulationen sollen vergleichende Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben werden.

Es sollen insbesondere Todesfälle (Kategorie Mortalität) und mindestens je ein Endpunkt aus den nachfolgend genannten patientenrelevanten Morbiditäts-Kategorien erhoben werden: Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten), Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO), respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (z.B. Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen). Der Endpunkt Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung ist dabei nicht auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung begrenzt, sondern schließt eine Erhebung und Auswertung der Notwendigkeit einer Beatmung mit ein. Die konkrete Operationalisierung der Endpunkte obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen und schwerwiegende, auf Basis der Angaben im Risk Management Plan und im EPAR der Intervention Risdiplam und der Komparatoren Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec identifizierte spezifische unerwünschte Nebenwirkungen erhoben werden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam

Im Registers SMARtCARE werden derzeit mangels eines geeigneten und validen Messinstruments keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Bei Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register, ermöglicht der Verzicht einer Forderung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität folglich auch die Nutzung von bereit erhobenen (nicht parallel erhobenen) Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, sofern diese geeignet sind.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

Die Einbindung weiterer Register sollte geprüft werden. In diesem Zusammenhang sollte auch geprüft werden, ob das Treat NMD Register ggfs. verwendet werden kann. Dieses Register ist für Patienten in Deutschland und Österreich mit Spinaler Muskelatrophie, Muskeldystrophie Duchenne oder Muskeldystrophie Becker-Kiener. Im SMA Register sind laut Homepage derzeit 983 Patienten registriert.

Wie auch schon zu Beginn des Beteiligungsverfahrens erwähnt, möchten wir auch auf die geplanten Studien der EMA zu SMA hinweisen: Die EMA finanziert ab 2022 eine europäische register-basierte Studie zur SMA. Hier soll ebenfalls die Veränderung der Behandlungsstandards bei SMA anlässlich der Zulassung von den drei neuen Arzneimitteln Nusinersen, Risdiplam und Onasemnogene aboparvovec nachvollzogen werden. Zum einen soll so auch die Harmonisierung der Registerlandschaft zumindest innerhalb der EU verbessert werden und geprüft werden, wie Daten aus Registern für zukünftige Zulassungsentscheidungen möglicherweise optimiert werden könnten

AkdÄ:

Es sollten nur Daten des Registers verwendet werden, die prospektiv erhoben werden bzw. worden sind. Die Einbeziehung von Registerdaten aus anderen Ländern, was beim SMARtCARE-Register grundsätzlich möglich ist (z. B. Spanien), sollte man kritisch sehen, selbst wenn die Voraussetzungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erfüllt werden. Die Indikationsstellung von Risdiplam vs. Nusinersen ist sicher in hohem Maße von den anfallenden Therapiekosten, nationalen Regulierungen der Verordnungsfähigkeit u. v. a. m. abhängig. Es erscheint schwierig bis unmöglich, diese Variablen adäquat zu berücksichtigen, um dann den Zusatznutzen unter deutschen Versorgungsbedingungen valide darzustellen.

DGKJ und GNP:

Die Fachgesellschaften stimmen einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle im Grundsatz zu. Dennoch sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt eindeutige prognostische Faktoren, die einen sicheren Vergleich zweier sehr heterogener Kohorten ermöglichen könnten, nicht vorhanden (z.B. retrospektiver und prospektiver Vergleich der Risdiplam vs. Nusinersen-Kohorte). Weder das Alter bei Therapiestart noch der motorische Ausgangsbefund, erfasst z.B. in einem numerischen motorischen Funktionscore wie dem CHOP INTENT oder HFMSE, erlauben eine sichere Aussage über den gegenwärtigen Zustand des Patienten bzw. seinem exakten Krankheitsprogress zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Zusätzliche Faktoren, wie elektrophysiologische Parameter (z.B. motorisches Summenaktionspotential CMAP) oder Biomarkerbestimmungen sind gegenwärtig ebenfalls nicht in der Lage, eine eindeutige Stratifizierung der Kohorten und damit eine ausreichende Vergleichbarkeit der beiden Kohorten trotz Berücksichtigung möglicher Verzerrungseffekte zu erlauben.

Novartis Gene Therapies:

Das RESTORE-Register wird als Primär-Register abgelehnt, da dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet sei und in die Datenerhebung keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden sind. Novartis Gene Therapies hatte bereits im Rahmen des Verfahrens zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec wiederholt klargestellt, dass es sich bei RESTORE a) um ein Indikationsregister handelt, bei welchem keinerlei Einschränkung auf bestimmte Indikationen erfolgt und b) die Datenerfassung in „de novo“ Zentren unabhängig von der Intervention in identischem Umfang erfolgt. Darüber hinaus erscheint die Ablehnung des RESTORE-Registers aufgrund geographischer Aspekte im IQWiG-Konzept zu Risdiplam im Widerspruch zur ausdrücklichen Befürwortung eines Einschlusses des RESTORE-Registers für Onasemnogen-Abeparvovec zu stehen. Es bedarf zur Frage der Eignung internationaler Register daher aus Sicht von Novartis Gene Therapies grundsätzlich eine eindeutige und einheitliche Position von IQWiG und G-BA, dass diese unter der Voraussetzung einer Erfüllung der Qualitätskriterien einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind.

Bewertung des G-BA

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-

Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist.

Für das RESTORE-Register ergab sich ebenfalls aus der Bewertung für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden. Das RESTORE-Register scheint daher als Primär-Register für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam derzeit ungeeignet zu sein.

Seitens des G-BA wird eine Verwendung von Daten aus weiteren Registern (beispielsweise RESTORE) jedoch unter Berücksichtigung der Angaben im Beschluss des G-BA zur Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplam, ausdrücklich befürwortet. Die Einbindung weiterer Register wird unter Berücksichtigung der genannten Anforderungen an die Datenquelle im Beschluss zur Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplam vom 21. Juli 2022 ermöglicht.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam wird ein nicht randomisierter Vergleich von Risdiplam und einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Risdiplam bzw. mit den Vergleichstherapien Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Risdiplam und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität unter Punkt 1.2.2 im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Biogen GmbH:

Die Herleitung und Begründung zu einer Beobachtungsdauer von 36 Monaten bzw. 18 Monaten geht aus dem Bericht des IQWiG nicht umfassend hervor. Es bedarf weiterer Erläuterungen zur Datengrundlage und der Herleitung dieser Beobachtungszeiträume.

Das SMARtCARE-Register führt keine formale Fallzahlschätzung durch. Das Ziel und der Zweck ist eine nahezu allumfassende Sammlung von SMA Patientendaten zu etablieren. Biogen erachtet es zudem als schwierig, eine Fallzahlschätzung für die Endpunkte der motorischen Entwicklung auf Basis der vorhandenen Datenlage durchzuführen. [...] Biogen schlägt vor, von einer Fallzahlschätzung für die Endpunkte der motorischen Entwicklung abzusehen und auf die vorhandene Datenlage so umfassend wie möglich zu verweisen.

DGKJ und GNP:

Die klinische Erfahrung in der aktuellen Behandlungssituation in Deutschland zeigt, dass die

Unterschiede zwischen den verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen allenfalls gering, in sehr umschriebenen und aktuell nur sehr grobgranulär in SMARTCARE erfassten Bereichen, z.B. des Schlucken bzw. der Bulbärfunktion, liegen könnten. Durch die großen Fortschritte in der frühen Diagnose und Behandlung der SMA ist die Mortalität als möglicher Endpunkt ebenso wie die permanente Beatmung ungeeignet, da dies allenfalls und erfreulicherweise nur noch für einen sehr geringen Prozentsatz der Kinder zutrifft. Die motorische Entwicklung ist als Endpunkt für eine Interimsanalyse nach 18 Monaten aus Sicht der Fachgesellschaften ebenfalls sehr schwierig, weil die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapien in der klinischen Praxis gering sind und v.a. gerade im Bereich der motorischen Entwicklung aufgrund der bereits gestellten Überlegungen insgesamt eine schwierige Vergleichbarkeit der Kohorten gegeben ist

Roche Pharma GmbH:

Für die Datenerhebung bei Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet nimmt das IQWiG folgende Beobachtungsdauer an:

- „Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten“
- „für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten“

Es ist nicht klar, wie diese Beobachtungszeiten zustande kommen. Da die Beobachtungsdauer fester Bestandteil der Fallzahlplanung ist und maßgeblich zur Realisierbarkeit der AbD beiträgt, sollten die Annahmen zur Beobachtungsdauer für jede Population genau beschrieben und hergeleitet werden.

Bewertung des G-BA

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenanzahl (Fallzahl).

Im vorliegenden Krankheitsbild ist die Beurteilung der motorischen Entwicklung von besonderer Bedeutung. Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung¹). Bei der Nutzenbewertung von Risdiplam zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I für Endpunkte zur motorischen Funktionsfähigkeit und zum Erreichen motorischer Meilensteine zwischen Risdiplam und Nusinersen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 lagen zur Beurteilung der motorischen Entwicklung keine geeigneten Daten vor. Unter der Berücksichtigung, dass es sich bei Risdiplam um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt und unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO wird eine Beobachtung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion 36 Monate unter Therapie als ausreichend angesehen.

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine

¹ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(S450): 86-95.

darüberhinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

Es liegen nur begrenzte Informationen zu den zu erwartenden Effekten vor, insbesondere zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten einerseits und zu Endpunkten zur motorischen Funktionsfähigkeit andererseits. Der notwendige Umfang der gesamten anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Risdiplam lässt sich daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend bestimmen. Daher werden Zwischenanalysen eingeplant, um auf deren Basis über eine etwaige Anpassung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu entscheiden.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

DGN:

Eine separate Analyse von Patienten, die Nusinersen vor bzw. nach Zulassung von Risdiplam erhalten haben, ist von unserer Seite jedoch kritisch zu bewerten. Wenngleich dies aus methodischen Gründen nachvollziehbar ist, spielen in der klinischen Praxis auch andere Aspekte in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Therapie mit Nusinersen eine relevante Rolle. Im Erwachsenenbereich ist bereits der Großteil der Patienten, die für eine Therapie mit Nusinersen in Frage kommen, in Behandlung. Ein relevanter Anteil der Patienten, die prinzipiell auch mit Nusinersen behandlungsfähig gewesen wären, hat jedoch aktiv (üblicherweise aus persönlichen Motiven) auf eine orale Therapie mit Risdiplam gewartet. Dies hatte jedoch in der Regel keine medizinische Grundlage, sondern erfolgte aufgrund einer individuellen Meinung des Einzelnen. Wir sehen hier ein entsprechendes Verzerrungspotential bzw. im Nachhinein dann eine zu geringe Fallzahl, um zu aussagekräftigen Schlüssen zu kommen.

GMDS:

Bei einer Adjustierung für alle relevanten Confounder, wie gefordert, ist die Forderung nach einem Test auf verschobene Nullhypothese mit Schwellen von 2-5 für die Konfidenzgrenze des RR nicht nachvollziehbar. Bei guter Datenqualität und vollständiger Adjustierung für relevante Confounder scheint diese Schwelle zu hoch zu sein, bei fehlenden Confoundern sollte sie sich am Einfluss dieser Confounder orientieren.

Für die Fallzahlplanung ist eine konkrete Schwelle notwendig, wie auch angewendet. Hier sollte jedoch gemeinsam mit dem Unternehmer und der zu erwartenden möglichen Justierung für Confounder eine konkrete Schwelle festgelegt werden.

Roche Pharma AG:

Um eine ausreichende Aussagekraft der Effekte zu gewährleisten, beschreibt das IQWiG Anforderungen für eine orientierenden Fallzahlberechnung. Die Schwelle von 0,5 wird vom IQWiG in der orientierenden Fallzahlberechnung für den SMA Typ I durch eine verschobene Nullhypothese mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,5 zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ implementiert. Für Roche ist nicht ersichtlich, wie genau diese Schwellenwerte von 2 bis 5 für das relative Risiko definiert wurden. Es wird eine ausführliche Herleitung benötigt. Es stellt sich die Frage, warum für diese Indikation nicht geringe Effekte angenommen werden können, da eine orale Gabe einen spürbaren Vorteil gegenüber einer

intrathekalen Gabe aufweist. Des Weiteren ist nicht ersichtlich, ob dieser Schwellenwert auch für reine Morbiditätsendpunkte angenommen wird.

Ein zentrales Thema bei Studien ohne Randomisierung ist die Adjustierung für Confounder. Dabei sollte bereits in der Fallzahlplanung die Zahl der Confounder berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass in der finalen Analyse auch nach allen wichtigen Confoundern adjustiert werden kann. Generell stellt sich die Frage wie mit systemimmanenten und nicht auflösbaren Confoundern umgegangen werden soll. Ein Beispiel dafür sind channelling Effekte. Hier werden Patienten hinsichtlich der für sie geeigneten Therapie durch den Arzt selektiert. Dies würde dafür sorgen, dass die Voraussetzungen des Propensity Score nicht erfüllt sind, da die Populationen nicht mehr ausreichend überlappen.

Roche weist auf das mögliche Auftreten von fehlenden Daten in den wichtigen Confoundern hin. Aus diesem Grund sollte die berechnete Fallzahl in Relation zum Anteil der benötigten Patienten mit vollständigen Werten in den wichtigen Confoundern stehen. Generell stellt sich die Frage, wie mit Patienten mit fehlenden Werten in den wichtigen Confoundern umgegangen werden soll, da hier nicht alle Confounder in die Adjustierung mit einfließen können.

Novartis Gene Therapies:

Das IQWiG -Konzept sieht für den Nachweis eines Zusatznutzens eine sog. „verschobene Nullhypothese“ vor, wonach für einen Zusatznutzen eine Schwelle des relativen Risikos von 2 bis 5 (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen) vorgeschlagen wird. Anders als beim „dramatischen Effekt“, wo eine Anwendung der Schwellenwerte auf die Effektschätzung (d.h. die Mitte des Konfidenzintervalls) erfolgt, fordert das IQWiG für anwendungsbegleitende Datenerhebungen eine Anwendung der Schwellenwerte auf die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, ohne im Rahmen der Herleitung näher auf diesen hochrelevanten Unterschied einzugehen. Eine Anwendung der durch das IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerte im Zusammenhang mit anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, welche hauptsächlich in seltenen Erkrankungen durchgeführt werden, würde eine Quantifizierung des Zusatznutzens regelhaft unmöglich machen. Vor diesem Hintergrund braucht es für sämtliche durch den G-BA mandatierten anwendungsbegleitenden Datenerhebungen einen unter Realbedingungen – d.h. mit in seltenen Erkrankungen verfügbaren Patientenzahlen – erreichbaren Schwellenwert für den Nachweis eines Zusatznutzens. Abgeleitet aus dem „dramatischen Effekt“ mit abgesetzter Effektschwelle wäre das z.B. ein Relatives Risiko von 2-5, welches auf einem Niveau von 99% signifikant ist ($p < 0,01$).

Bewertung des G-BA

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer

verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG² durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

2 IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Risdiplam wurde am 26. März 2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Mai 2021.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Risdiplam hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Risdiplam begründen:

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten gemäß geplanter Anwendungsgebietserweiterung, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Derzeit liegen für den Wirkstoff Risdiplam nur Daten von symptomatischen SMA Patientinnen und Patienten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzen- und Schadensprofil von Risdiplam im Vergleich zu bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen und in vergleichbaren Versorgungskontexten, um eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, für die eine Behandlung mit Risdiplam angezeigt ist, zu erreichen.

Mit Beschluss vom 7. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Risdiplam eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten Datenerhebungen für den Wirkstoff Risdiplam hat ergeben, dass in keiner der beauftragten drei nicht interventionellen Beobachtungsstudien ein Vergleich durchgeführt wird. Die Extensionsstudien der Interventionsstudien, deren Bewertung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam waren, beziehen keine weiteren Patientinnen und Patienten ein und können das Defizit der nicht untersuchten Patientenpopulationen und des fehlenden Vergleichs gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen nicht beheben.

Aufgrund der genannten Limitationen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Risdiplam umfasst laut Zulassung bisher Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Januar 2022 einen Antrag auf Indikationserweiterung für die Behandlung von Patienten und Patientinnen unter 2 Monaten auf der Grundlage der Zwischenergebnisse der Studie BN40703 (RAINBOWFISH) bei der EMA eingereicht.³ Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag die Zulassung für die Anwendungsgebietserweiterung noch nicht vor. Vor dem Hintergrund der zu erwartenden Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam weitet der G-BA den Anwendungsbereich des Beschlusses zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten aus.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der geplanten Anwendungsgebietserweiterung vergleichende Daten für folgende Patientenpopulation erheben und auswerten:

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens und symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-3-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens.

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens sind ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Risdiplam umfasst.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt. In ihrer schriftlichen Beteiligung weist auch die AkdÄ darauf hin, dass bei Patientinnen und Patienten mit SMA und vier Kopien des SMN2-Gens mit hoher Wahrscheinlichkeit ein milderer Verlauf der SMA anzunehmen sei und mit einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlung unter engmaschiger Kontrolle bis zum Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten abgewartet werden könne.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit SMA ist laut Literaturangaben gering (ca. 15 %).^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} Gleichfalls sind derzeit im Register SMArtCARE nur sehr wenige Patientinnen und Patienten, welche ausschließlich mit BSC

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-27-january-2022_en.pdf

behandelt werden, eingeschlossen. Da auf Grundlage der genannten Punkte nicht davon auszugehen ist, dass hinreichend aussagekräftige Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, welche ausschließlich BSC erhalten, für eine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC gewonnen werden können, betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt. Onasemnogen-Abeparvovec ist jedoch nur für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens zugelassen. Vor dem Hintergrund eines erforderlichen Vergleichs gegenüber den bestimmten zweckmäßigen Therapiealternativen nach ärztlicher Maßgabe betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens, sowie präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens sind entsprechend nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Risdiplam.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Der Wirkstoff Nusinersen ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec ist für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zugelassen.

zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec nach § 35a SGB V vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA limitiert.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Nusinersen eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze vorgenommen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 hat der G-BA für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien ist ein Zusatznutzen für Nusinersen gegenüber BSC nicht belegt. Der G-BA hat jedoch darauf hingewiesen, dass Nusinersen unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien eine relevante Therapieoption darstellen kann.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 4. November 2021 über die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze für Onasemnogen-Abeparvovec für alle Patientengruppen festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Der G-BA hat gleichfalls darauf hingewiesen, dass Onasemnogen-Abeparvovec unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1, mit 5q-SMA Typ 2 oder Typ 3 und jeweils bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens und für präsymptomatische Patientinnen

und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen kann.

In die Evidenzsynopse konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1, Typ 2 und Typ 3, sowie systematische Reviews zur Behandlung der SMA mit Nusinersen eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine ausreichenden Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen. In der Evidenzsynopse findet sich auch eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.

Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz und zwecks Abbildung des deutschen Versorgungskontextes wurde gleichfalls eine S1-Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie zur Diagnostik und Therapie bei spinaler Muskelatrophie in die Evidenzsynopse eingeschlossen. In der Leitlinie wird ausgeführt, dass eine Behandlung mit Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec in klinischen Studien bei Säuglingen und Kindern eine Verbesserung der motorischen Funktion zeigte, der Erfolg der Behandlung nach den bisherigen Erkenntnissen jedoch vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium abhängt. Es werden keine Behandlungsempfehlungen ausgesprochen.

In ihrer schriftlichen Beteiligung weist die AkdÄ darauf hin, dass sich die Verordnung der für die SMA zugelassenen Wirkstoffe im Versorgungsalltag aufgrund mangelnder vergleichender Studiendaten auch nach dem Zulassungsstatus der Arzneimittel richte. Die klinische Erfahrung zeige zudem, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens bei einer frühen Behandlung eine Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec erhalte. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls aus, dass sie eine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec als zweckmäßigen Vergleich für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 oder Patientinnen und Patienten mit SMA und bis zu 3 SMN2 Kopien erachtet.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2- SMA und Typ-3- SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt.

Outcome

Für die vorliegend geforderten Patientenpopulationen sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Es sollen insbesondere Todesfälle (Kategorie Mortalität) und mindestens je ein Endpunkt aus den nachfolgend genannten patientenrelevanten Morbiditäts-Kategorien erhoben werden: Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten), Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO), respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (z.B. Schluck- und

Sprachfähigkeit, Notwendigkeit oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen). Der Endpunkt Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung ist dabei nicht auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung begrenzt, sondern schließt eine Erhebung und Auswertung der Notwendigkeit einer Beatmung mit ein.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen und schwerwiegende, auf Basis der Angaben im Risk Management Plan und im EPAR der Intervention Risdiplam und der Komparatoren Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec identifizierte spezifische unerwünschte Nebenwirkungen erhoben werden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam.

Im Registers SMArtCARE werden derzeit mangels eines geeigneten und validen Messinstruments keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Bei Nutzung des Registers SMArtCARE als Primär-Register, ermöglicht der Verzicht einer Forderung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität folglich auch die Nutzung von bereit erhobenen (nicht parallel erhobenen) Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, sofern diese geeignet sind.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern. Für die vorliegende Forderung kommen entsprechend nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden (u.a. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten oder möglichen Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden).

Um diese zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren bei einem bereits potenziell hoch verzerrten nicht randomisierten Vergleich zweier Arzneimittel zu vermeiden, wird für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam ein nicht randomisierter Vergleich von Risdiplam und einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Risdiplam bzw. mit den Vergleichstherapien Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Risdiplam und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität unter Punkt 1.2.2 im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Gemäß einer internationalen Analyse bestehen zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard⁴, dies betrifft beispielsweise Standards für und die Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv) und die Verfügbarkeit von Nusinersen, Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam, sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Bei der Prüfung der Eignung des Registers hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, sollen entsprechend insbesondere die genannten Aspekte berücksichtigt werden. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das SMARtCARE-Register als die derzeit am besten geeignetste primäre Datenquelle. Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllt sind, ist das Register SMARtCARE entsprechend als Primär-Register zu nutzen.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im vorliegenden Krankheitsbild ist die Beurteilung der motorischen Entwicklung von besonderer Bedeutung. Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung⁵). Bei der Nutzenbewertung von Risdiplam zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I für Endpunkte zur motorischen Funktionsfähigkeit und zum Erreichen motorischer Meilensteine zwischen Risdiplam und Nusinersen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 lagen zur Beurteilung der motorischen Entwicklung keine geeigneten Daten vor.

⁴ Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A 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.

⁵ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95(S450): 86-95.

Unter der Berücksichtigung, dass es sich bei Risdiplam um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt und unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO wird eine Beobachtung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion 36 Monate unter Therapie als ausreichend angesehen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung eine Fallzahl von ca. 125 Patienten angenommen.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen, in dem insbesondere die im Beschluss genannten Angaben zu berücksichtigen sind.

Der G-BA geht davon aus, dass unter den genannten Voraussetzungen zusätzlich zu zeitlich parallel erhobenen Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec auch zeitlich nicht parallel erhobene Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, d.h. Registerdaten, die bereits seit Zulassung der Wirkstoffe Nusinersen bzw. Onasemnogen-Abeparvovec erhoben worden sind, für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt werden können. Die Auswertung von zeitlich parallel erhobenen und zeitlich nicht parallel erhobenen Daten sollte getrennt erfolgen. Gleiches gilt für die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern. Auch hier sollte eine Auswertung für jedes Register separat erfolgen.

Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung sowohl für zeitlich parallel und nicht parallel erhobene Daten, als auch für Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im SAP entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen

Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG⁶ durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung die finalen Entwürfe für das Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan zur Abstimmung bis spätestens 4 Wochen nach Positive Opinion für die Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten, frühestens jedoch 5 Monate ab Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen. Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten

⁶ IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl 6 Monate, 18 Monate und 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Zur Überprüfung der orientierenden Fallzahlschätzung sowie zur Überprüfung der Eignung der gewonnenen Daten zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung, insbesondere zu der Frage, ob die Datenerhebung hinreichende Belege für eine erneute Nutzenbewertung erbringen wird oder ob Bedarf für eine Anpassung der Vorgaben in dem Beschluss nach Kapitel 5 § 58 VerFO besteht, sind dem G-BA 18 Monate (Zwischenanalyse für die Fallzahlschätzung), sowie 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Zwischenanalysen vorzulegen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 1. August 2026 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 7. Oktober 2021 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 15. Februar 2022 übermittelt. Am 16. Februar 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung lief bis zum 16. März 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 26. April 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Juni 2021 17. August 2021 31. August 2021 14. September 2021 21. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG § 35a	4. Mai 2022 18. Mai 2022 1. Juni 2022 15. Juni 2022 6. Juli 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Risdiplam (spinale Muskelatrophie);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risdiplam gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Risdiplam

Beschluss vom: 21. Juli 2022
In Kraft getreten am: 21. Juli 2022
BAnz AT 12.08.2022 B2

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Risdiplam:

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des vorliegenden Beschlusses wie folgt:

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Antrag auf Anwendungsgebietserweiterung gestellt. Nach Anwendungsgebietserweiterung soll das Anwendungsgebiet von Risdiplam wie folgt lauten:

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

Dem Beschluss wird die Anwendung des Wirkstoffs Risdiplam im Rahmen der Behandlung von Patienten gemäß Anwendungsgebietserweiterung zugrunde gelegt.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung ergibt sich aus dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 7. Oktober 2021 sowie aus der zu erwartenden Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam. Entsprechend weitet der G-BA den Anwendungsbereich des Beschlusses zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten aus.

Sollte die erwartete Anwendungsgebietserweiterung für Risdiplam nicht oder in geänderter Form zugelassen werden, behält sich der G-BA vor, die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen erneut zu prüfen und den Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen anzupassen bzw. aufzuheben. Daraus können sich Änderungen im Hinblick auf die Erstellung des Studienprotokolls bzw. des Statistischen Analyseplans (SAP) ergeben.

Unter Berücksichtigung der erwarteten Anwendungsgebietserweiterung ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

<p>Population</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens ▪ Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-3-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risdiplam <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.</p>
<p>Comparator</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec <p>Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen</p>
<p>Outcome</p>	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten) <i>und</i> ▪ Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO) <i>und</i> ▪ respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) <i>und</i> ▪ bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) <i>und</i> ▪ weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ▪ Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen ▪ Schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse: <p>Netzhaut-Toxizität, Wirkung auf Epithelgewebe, Thrombozytopenie, renale Toxizität, Hydrocephalus, Hepatotoxizität, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen</p>

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

Nicht-randomisierter Vergleich von Risdiplam und parallel erhobener, sowie zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Apoptoseinhibitor innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen⁷:
 - Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100% der Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10% zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers

⁷ IQWiG Rapid Report A21-131: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam.

- Nutzung eines Indikationsregisters, in dem eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primär-Register und Einbindung weiterer Register

- Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register; sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannter Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Beobachtung der motorischen Entwicklung unter Therapie: bis Monat 36

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität/dauerhafte Beatmung folgende Fallzahl angenommen:

- ca. 125 Patientinnen und Patienten (orientierende Fallzahlschätzung)

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (siehe Abschnitt 1.5) durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse 18 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Auch hierzu müssen jeweils verschobene Hypothesengrenzen zur Anwendung gebracht werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Zwischenanalyse darzustellen, auf welcher Basis er die endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen hat.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungs- begleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl- und -anpassung,
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Subgruppenanalysen anhand der Kopienanzahl des SMN2-Gens für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, zwecks Überprüfung, ob eine gemeinsame Auswertung sachgerecht ist
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit die parallel erhobenen, sowie zeitlich nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit gegebenenfalls Daten zum Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec aus unterschiedlichen Datenquellen für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zum Umgang mit Patienten, die ihre medikamentöse Therapie wechseln bzw. eine Kombinationstherapie erhalten
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen unter Abschnitt 1.4 und den Vorgaben unter Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens 4 Wochen nach Positive Opinion für die Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten, frühestens jedoch 5 Monate ab Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der Gemeinsame Bundesausschuss fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6, 18 und 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und

- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl vorzulegen.

Der G-BA kann den eingereichten statistischen Analyseplan und das Studienprotokoll mittels Feststellungsbeschluss unter der Auflage bestätigen, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Studienunterlagen gemeinsam mit der Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 6 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 30 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum **1. August 2026** vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundeanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Risdiplam
(spinale Muskelatrophie);
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Vom 21. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Juli 2022 (BAnz AT 02.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risdiplam gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Risdiplam

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam:

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des vorliegenden Beschlusses wie folgt:

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Antrag auf Anwendungsgebietserweiterung gestellt. Nach Anwendungsgebietserweiterung soll das Anwendungsgebiet von Risdiplam wie folgt lauten:

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

Dem Beschluss wird die Anwendung des Wirkstoffs Risdiplam im Rahmen der Behandlung von Patientinnen und Patienten gemäß Anwendungsgebietserweiterung zugrunde gelegt.

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung ergibt sich aus dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 7. Oktober 2021 sowie aus der zu erwartenden Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam. Entsprechend weitet der G-BA den Anwendungsbereich des Beschlusses zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten aus.

Sollte die erwartete Anwendungsgebietserweiterung für Risdiplam nicht oder in geänderter Form zugelassen werden, behält sich der G-BA vor, die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen erneut zu prüfen und den Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen anzupassen bzw. aufzuheben. Daraus können sich Änderungen im Hinblick auf die Erstellung des Studienprotokolls bzw. des Statistischen Analyseplans (SAP) ergeben.



Unter Berücksichtigung der erwarteten Anwendungsgebietserweiterung ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	<ul style="list-style-type: none">– Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens– Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA– Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens– Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-3-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens
Intervention	<ul style="list-style-type: none">– Risdiplam Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Comparator	<ul style="list-style-type: none">– Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Aeparovoc Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Outcome	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none">– Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none">– Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten) und Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO) und respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none">– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)– Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen– Schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse: Netzhaut-Toxizität, Wirkung auf Epithelgewebe, Thrombozytopenie, renale Toxizität, Hydrocephalus, Hepatotoxizität, Kardiale Ereignisse, Entzündung der Spinalganglionzellen

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht-randomisierter Vergleich von Risdiplam und parallel erhobener, sowie zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Aeparovoc innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Nummer 1.2.2 entsprechen

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Indikationsregistern als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen/Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten

¹ IQWiG Rapid Report A21-131: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam.



- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100 % der Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers
- Nutzung eines Indikationsregisters, in dem eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primär-Register und Einbindung weiterer Register

- Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register; sofern die in Nummer 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Nummer 1.2.2 benannter Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Beobachtung der motorischen Entwicklung unter Therapie: bis Monat 36

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität/dauerhafte Beatmung folgende Fallzahl angenommen:

- ca. 125 Patientinnen und Patienten (orientierende Fallzahlschätzung)

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Nummer 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan (siehe Nummer 1.5) durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur ersten Zwischenanalyse 18 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z. B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Auch hierzu müssen jeweils verschobene Hypothesengrenzen zur Anwendung gebracht werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Zwischenanalyse darzustellen, auf welcher Basis er die endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen hat.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossiorvorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Nummer 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl- und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten



- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Subgruppenanalysen anhand der Kopienanzahl des SMN2-Gens für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, zwecks Überprüfung, ob eine gemeinsame Auswertung sachgerecht ist
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit die parallel erhobenen, sowie zeitlich nicht parallel erhobenen Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeprarvovec für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zur Überprüfung, inwieweit gegebenenfalls Daten zum Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen und Onasemnogen-Abeprarvovec aus unterschiedlichen Datenquellen für eine gepoolte Analyse geeignet sind
- Angaben zum Umgang mit Patienten, die ihre medikamentöse Therapie wechseln bzw. eine Kombinationstherapie erhalten
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Nummer 1.4 und den Vorgaben in Nummer 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens 4 Wochen nach Positive Opinion für die Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten, frühestens jedoch 5 Monate ab Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der Gemeinsame Bundesausschuss fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6, 18 und 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

Der G-BA kann den eingereichten statistischen Analyseplan und das Studienprotokoll mittels Feststellungsbeschluss unter der Auflage bestätigen, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Studienunterlagen gemeinsam mit der Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung 6 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.



2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Nummer 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 30 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum **1. August 2026** vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Risdiplam (Spinale Muskelatrophie)

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Risdiplam in der Behandlung von:

„5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Risdiplom (Spinale Muskelatrophie)

Vom 7. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	5
4.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien.

Der Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi®) wurde am 26.03.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 01.05.2021.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Risdiplam.

Die Zulassung von Risdiplam basiert auf den Daten der pivotalen Studien BP39056 (FIREFISH), Studienteil 2 und BP39055 (SUNFISH), Studienteil 2.

Die Studienteile 1 der FIREFISH-Studie und der SUNFISH-Studie wurden für die Zulassung unterstützend berücksichtigt.

Die Studie FIREFISH ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studieneinschluss ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn zwischen 28 Tagen und ≤ 3 Monate und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Im ersten Studienteil wurden 21 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen von Risdiplam behandelt, im zweiten Studienteil werden 41 Patientinnen und Patienten mit der zugelassenen Dosierung von Risdiplam behandelt. Beide Studienteile haben eine Behandlungsdauer von 24 Monaten, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. Zum Zeitpunkt der Zulassung war die Behandlungsphase des zweiten Studienteils noch nicht abgeschlossen, die primäre Analyse wurde zu Behandlungsmonat 12 durchgeführt.

Die Studie SUNFISH ist eine randomisierte, verblindete kontrollierte Studie, in die Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziierten SMA und klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder Typ 3 (nicht gehfähig) und einem Alter von 2 bis 25 Jahren und der Fähigkeit unabhängig zu sitzen eingeschlossen wurden. Der erste Studienteil war eine Dosisfindungsstudie, im zweiten Studienteil werden 180 Patientinnen und Patienten 12 Monate entweder mit Risdiplam oder Placebo (im Verhältnis 2:1) behandelt, gefolgt von 12 Monaten aktiver Behandlung mit Risdiplam und 3 Jahren

offener Weiterbehandlung mit Risdiplam. Zum Zeitpunkt der Zulassung war der zweite Studienteil noch nicht abgeschlossen.

Auf Basis der Datenlage der genannten Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere bezüglich folgender, für die frühe Nutzenbewertung relevanter Gesichtspunkte derzeit keine aussagekräftigen Daten vorliegen:

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische progrediente Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führt oder mit einer fortschreitenden Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch Therapiealternativen zugelassen, zu denen kein direkter Vergleich im aktuellen Versorgungskontext vorliegt. Eine vergleichende Betrachtung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wird jedoch für eine adäquate Bewertung des (Zusatz)Nutzens und des Schadens von Risdiplam als notwendig erachtet. Im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten daher Daten im Vergleich zu bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen in vergleichbaren Versorgungskontexten erhoben werden, um eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für eine Nutzenbewertung zu erreichen.

Darüber hinaus liegen auf Basis der genannten Studien keine Daten von präsymptomatischen Patientinnen und Patienten vor. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist bei der SMA jedoch grundsätzlich relevant, da die fortschreitende Degeneration von Motoneuronen bereits vor dem Auftreten erster Symptome einsetzt. Unter Berücksichtigung der früheren Identifikation und Behandlung von Kindern mit SMA aufgrund der Aufnahme der SMA in das Neugeborenen-Screening in Deutschland ist eine Zunahme an Patienten zu erwarten, die vor Beginn der Symptomatik therapiert werden. Da eine mögliche Extrapolation von Daten von symptomatischen auf präsymptomatische SMA Patientinnen und Patienten mit großen Unsicherheiten verbunden ist, soll die Evidenzgrundlage für präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch entsprechende anwendungsbegleitende klinische Daten verbessert werden.

Die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit Risdiplam ist derzeit auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten beschränkt. Bei einer entsprechenden Zulassungserweiterung beabsichtigt der G-BA die Datenerhebung im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten auszuweiten.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der

Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28.09.2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Juni 2021 17. August 2021 31. August 2021 14. September 2021 21. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung
--------	-----------------	------------------

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Risdiplam (Spinale Muskelatrophie)

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 7. Oktober 2021 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplam zur Behandlung von

„Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Für den Vergleich einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Das IQWiG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQWiG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Risdiplam vom 7. Oktober 2021

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 15. Februar 2022 vorgesehen.



IQWiG-Berichte – Nr. 1294

**Konzept für eine
anwendungsbegleitende
Datenerhebung – Risdiplom**

Rapid Report

Auftrag: A21-131
Version: 1.0
Stand: 15.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplom

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-131

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Ulrike Seay
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Risdiplom, Muscular Atrophy – Spinal, Registries, Benefit Assessment, Concept

Keywords

Risdiplom, Muskelatrophie – spinale, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Risdiplom	5
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	5
5.3 Verfügbare Datenquellen	8
5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplom aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden.....	9
5.3.2 Indikationsregister als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	14
5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.3.2.2 Charakterisierung der Register	15
5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	16
5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	16
5.3.2.3.2 Eignungsprüfung des SMARtCARE Registers unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register ..	16
5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V	19
5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	19
5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	19
5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	22
5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	24
5.4.3 Auswertung der Daten	27

6	Diskussion	31
7	Fazit	33
8	Literatur	36
	Anhang A Suchstrategien	40
	Anhang B Rückmeldung zum SMartCARE-Register: Aktualisierter Fragebogen	41
	Anhang C Rückmeldung zum SMartCARE-Register: Aktuelle Patientenzahlen	57
	Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	58
	Anhang E Studien mit Nusinersen	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiii
Tabelle 2: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiii
Tabelle 3: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiv
Tabelle 4: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xiv
Tabelle 5: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	6
Tabelle 6: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 7: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 8: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	8
Tabelle 9: Charakterisierung der von der EMA benannten Datenerhebung.....	10
Tabelle 10: Zuordnung der Datenerhebungen zu Risdiplom (interventionelle Studien)	13
Tabelle 11: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen der Risdiplom-Studien FIREFISH und SUNFISH	21
Tabelle 12: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	33
Tabelle 13: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	33
Tabelle 14: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	34
Tabelle 15: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	34
Tabelle 16: Anzahl der aktuell im SMARtCARE-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten entsprechend den Fragestellungen der AbD	57
Tabelle 17: Charakterisierung der gegenüber A20-61 neu identifizierten Datenerhebungen zu Nusinersen.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BSC	Best supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OLE	Open Label Extension Study
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival Motor Neuron
UEs	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Risdiplam beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Risdiplam ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse u. a. zu folgendem für die Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt: Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- für 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 sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II: Nusinersen
- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best Supportive Care (BSC)

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen
 - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Datenforderungen zu Risdiplam
 - fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zu Nusinersen
 - in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)

- in veröffentlichten Dossiers (Modul 4) und Dossierbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Risdiplam (Beschluss des G-BA vom 21.10.2021), Nusinersen (Beschluss des G-BA vom 20.05.2021) und Onasemnogen-Abepravovec (Beschluss des G-BA vom 04.11.2021)
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Aktualisierung der Suche, die für das Konzept zur Abd von Onasemnogen-Abepravovec durchgeführt wurde (Rapid Report A20-61)
- Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen
 - Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)

Ergebnisse

Laufende und geplante Datenerhebungen

In den Unterlagen der EMA und der FDA werden als laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplam 3 nicht interventionelle Beobachtungsstudien benannt. Die EMA hat insbesondere die Durchführung einer PAES zu Risdiplam beauftragt, in die 300 Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und mit bis 4 Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen werden sollen. Die Daten sollen primär aus bereits bestehenden europäischen Indikationsregistern bezogen und durch ein studienspezifisches Register ergänzt werden. Durch die Studie sollen nicht vergleichende Daten zu Risdiplam, insbesondere auch zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens, erhoben werden. Die beiden weiteren von den Zulassungsbehörden genannten Studien sind eine Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen sowie eine Open-Label-Extensionsstudie, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nach Teilnahme an einer der Interventionsstudien nachbeobachtet werden.

Da die geplanten Studien nicht vergleichend angelegt sind, sondern lediglich Daten zu Risdiplam erheben und auswerten sollen, sind sie für die Abd zu Risdiplam zum Zwecke der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Interventionsstudien zu Risdiplam, die zum Teil Gegenstand der Nutzenbewertung von Risdiplam waren

Neben den Datenerhebungen, die aus den Auflagen der EMA und der FDA resultieren, liegen Daten aus Interventionsstudien mit symptomatischen Patientinnen und Patienten zu Risdiplam vor, deren Bewertung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam waren. Die durchgeführten, laufenden und geplanten Studien zu Risdiplam decken nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population ab. Die Populationen der Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH umfassen symptomatische Patientinnen und

Patienten. Für die SMA Typ I wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen.

Die geplante Studie RAINBOWFISH soll als einzige Studie präsymptomatische Patientinnen und Patienten einschließen, jedoch nur Kinder mit einem Alter von bis zu 6 Wochen. Somit ist die Population der RAINBOWFISH-Studie für die vorliegende Fragestellung der AbD nicht relevant.

In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die zu Risdiplom vorliegenden abgeschlossenen und laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplom zu beheben.

Indikationsregister

Durch die aktualisierte Recherche nach Indikationsregistern wurden neben den bereits aus dem Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec bekannten Registern RESTORE, dem Metaregister Treat-NMD SMA Global Registry und dem SMArtCARE-Register keine weiteren, potenziell relevanten Register identifiziert.

Für das RESTORE-Register ergab sich aus der Beratung zur AbD von Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden. Das RESTORE-Register ist daher als Primär-Register für die AbD zu Risdiplom ungeeignet.

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung im Rapid Report A20-61, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist.

Dem gegenüber wurde für das SMArtCARE-Register in A20-61 festgestellt, dass dieses potenziell als Primär-Register für eine AbD in der Indikation SMA geeignet ist.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war. Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung allein für Risdiplom würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Dies zeigen auch die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet SMA zu Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplom. Individuelle Patientendaten standen aus den Interventionsstudien zu Nusinersen in diesen Verfahren nicht systematisch zur Verfügung. Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen decken die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen ab und darüber hinaus ist die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Risdiplom im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen Daten für diesen Vergleich zu erheben bzw. aus der Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu verwenden.

Der nicht randomisierte Vergleich von Risdiplom mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Ob die Datenquelle für die von der EMA geforderte PAES erweitert werden kann und eine über die PAES hinausgehende vergleichende Registerstudie in dieser Datenquelle durchgeführt werden kann, ist unklar, da zu der PAES noch kein öffentlich verfügbares Studienprotokoll vorliegt.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

Da es sich sowohl bei Risdiplam als auch bei Nusinersen um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, wird für die Abd zu Risdiplam empfohlen Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion mindestens 36 Monate unter Therapie zu beobachten. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine darüber hinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

Eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung unter Nutzung der Ergebnisse der Studien FIREFISH (zu Risdiplam) und ENDEAR (zu Nusinersen) bei SMA Typ I ergibt, dass etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht 65 Ereignissen) für diese Fragestellung benötigt werden.

Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten vor. Zudem

handelt es sich bei der SMA um ein dynamisches Therapiegebiet. Insbesondere ist durch ein Neugeborenencreening zukünftig eine Verschiebung des Diagnosezeitpunkts hin zu präsymptomatischer SMA zu erwarten. Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer, zu diskutieren. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben.

Auswertung der Daten

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung sind im Rapid Report A19-43 beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem unter anderem die statistische Methodik, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle relevanten Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom.

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Da unterschiedliche Methoden z. B. zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des konkreten Verfahrens beschrieben werden.

Nusinersen wurde einige Jahre vor Risdiplom zugelassen. Es ist offen, ob und wenn ja, welche Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Risdiplom mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Risdiplom eher mit Risdiplom behandelt worden wären. Es ist daher sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung von Daten zu Nusinersen, die vor der Zulassung von Risdiplom erhoben wurden, zu planen.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Register-Ergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 2: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 3: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 4: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich; dies sollte vom pU insbesondere für die Register geprüft werden, in denen die von der EMA beauftragte PAES zu Risdiplom durchgeführt werden soll)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten
 - für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten
 - Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und den erwarteten Effekten; Überprüfung der Annahmen zur Effektstärke im Rahmen von Zwischenanalysen

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
 - ggf. fragestellungsbezogenen Anpassung der Planung
 - Definition von Abbruchkriterien im statistischen Analyseplan (fragestellungsbezogen)
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbD können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 07.10.2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Risdiplom zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Risdiplom liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21.10.2021 vor [5].

Für das Anwendungsgebiet SMA hat der G-BA mit Beschluss vom 04.02.2021 bereits eine AbD und Auswertungen gefordert, und zwar zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec [6]. Zur Vorbereitung der AbD und Auswertung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde vom IQWiG ein Konzept erstellt (Rapid Report A20-61 [7]). Für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec wird das SMARtCARE-Register [8] als Primär-Register verwendet [9]. Die Einbindung weiterer Register ist möglich, sofern diese ebenfalls die Anforderungen des G-BA an die AbD erfüllen [6,9].

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplam in der Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-I-, Typ-II- oder Typ-III-SMA oder mit 1 bis 4 Kopien des Survival Motor Neuron (SMN)₂-Gens.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte
- die Methodik der Datenerhebung
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- für 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 sowie symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II: Nusinersen
- für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best Supportive Care (BSC)

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Risdiplom beauftragt.

Das Konzept wurde auf Basis einer Projektskizze erarbeitet und wird im vorliegenden Rapid Report beschrieben. Dieser Rapid Report wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Risdiplom zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen und vorhandenen Indikationsregistern

- laufende und geplante Datenerhebungen
 - Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) nach Datenforderungen zu Risdiplom
 - fokussierte Informationsbeschaffung nach Studien zu Nusinersen
 - in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
 - in veröffentlichten Dossiers (Modul 4) und Dossierbewertungen des IQWiG zu den Wirkstoffen Risdiplom (Beschluss des G-BA vom 21.10.2021 [10]), Nusinersen (Beschluss des G-BA vom 20.05.2021 [11]) und Onasemnogen-Abeparvovec (Beschluss des G-BA vom 04.11.2021 [12])
- Indikationsregister
 - Aktualisierung der Suche, die für das Konzept zur Abd von Onasemnogen-Abeparvovec durchgeführt wurde (Rapid Report A20-61 [7])

Informationsbewertung

Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung in den so ermittelten Datenerhebungen

- Beurteilung der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3])

Konzeptentwicklung

Das Konzept für die Abd wurde analog des Konzepts für die Abd und Auswertung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec entwickelt (Rapid Report A20-61 [7]). Dabei wurde auf die im Rapid Report A20-61 und in den Beschlüssen des G-BA zur Abd zu Onasemnogen-Abeparvovec beschriebenen Inhalte zurückgegriffen, sofern dies für die Abd zu Risdiplom sinnvoll ist.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Risdiplam

Auf Basis der Studien, die für die Nutzenbewertung von Risdiplam herangezogen wurden [5], ist davon auszugehen, dass insbesondere bezüglich folgender, für die frühe Nutzenbewertung relevanter Gesichtspunkte derzeit keine aussagekräftigen Daten vorliegen:

- vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische progrediente Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führt oder mit einer fortschreitenden Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Therapiealternativen zugelassen, zu denen kein direkter Vergleich zwischen Risdiplam und diesen Therapiealternativen im aktuellen Versorgungskontext vorliegt. Eine vergleichende Betrachtung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist daher für eine adäquate Nutzenbewertung von Risdiplam erforderlich.

Darüber hinaus liegen aus den Studien, die für die Nutzenbewertung von Risdiplam herangezogen wurden, keine aussagekräftigen Daten von präsymptomatischen Patientinnen und Patienten vor. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist bei der SMA jedoch grundsätzlich relevant, da die fortschreitende Degeneration von Motoneuronen bereits vor dem Auftreten erster Symptome einsetzt. Unter Berücksichtigung der früheren Identifikation und Behandlung von Kindern mit SMA aufgrund der Aufnahme der SMA in das Neugeborenencreening in Deutschland ist eine Zunahme an Patientinnen und Patienten zu erwarten, die vor Beginn der Symptomatik therapiert werden. Da eine mögliche Extrapolation von Daten von symptomatischen auf präsymptomatische SMA-Patientinnen und -Patienten mit großen Unsicherheiten verbunden ist, soll auch die Evidenzgrundlage für präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch entsprechende anwendungsbegleitende klinische Daten verbessert werden.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll:

- Untersuchung des langfristigen Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die zugelassene Patientenpopulation

Die zugelassene Patientenpopulation ist durch genetische und klinische Eigenschaften (Symptomatik) charakterisiert. Die Beschreibung von Patientengruppen befindet sich aufgrund der sich ändernden Diagnostik aktuell im Wandel. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie greift der G-BA analog zur Zulassung von Risdiplam sowohl auf genetische als auch auf klinische Charakteristika zurück und benennt folgende Patientengruppen:

- 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
sowie
symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II,
 - zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens
sowie
symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
 - zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Aus dieser Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen erheblichen Unsicherheit einer Extrapolation von Daten für symptomatische auf präsymptomatische Patientinnen und Patienten andererseits ergeben sich 4 Fragestellungen, die in den folgenden Tabellen anhand des PICO-Schemas beschrieben werden.

Tabelle 5: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplam
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 6: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidity motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 7: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidity motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 8: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Die notwendige Studiendauer sollte in der vorliegenden chronischen Erkrankungssituation mindestens 12 Monate betragen und ist unter anderem davon abhängig, welche Form der SMA vorliegt (SMA Typ I und II oder SMA Typ III) (siehe Abschnitt 5.4.2).

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung deutlich verkürzen.

Im Folgenden werden daher zunächst die laufenden und geplanten Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beurteilt (Abschnitt 5.3.2).

5.3.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Risdiplom aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Suche nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Risdiplom

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 09.12.2021). Für die EMA wurden der *European Public Assessment Report* (EPAR) [13] und die Zusammenfassung des *Risk Management Plan* (RMP) [14] von Risdiplom berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem *Approval Letter* [15] von Risdiplom sowie den Angaben zu *Postmarket Requirements and Commitments* [16] extrahiert.

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patientinnen und Patienten mit SMA:

- Durchführung einer Post-Authorisation Efficacy Studie (PAES) zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA
 - nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit symptomatischen und präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens
- Durchführung einer Überwachungsstudie in schwangeren Patientinnen
- Durchführung einer Open-Label-Extensionsstudie (OLE) zu den Studien FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH und RAINBOWFISH zur Erhebung weiterer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplom

In den Unterlagen der FDA werden analog zum EPAR und RMP der EMA bis auf die PAES dieselben Datenerhebungen benannt. Die FDA geht nicht auf die Durchführung einer PAES ein, fordert im Rahmen der Pharmakovigilanz jedoch die Erhebung der Daten zu verschiedenen unerwünschten Ereignissen der Haut und Schleimhäute nach Zulassung.

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA demnach 3 nicht interventionelle Beobachtungsstudien benannt.

Charakterisierung der Datenerhebungen zu Risdiplom

Auflage der EMA: PAES zu Risdiplom

Der pU hat nach Aufforderung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ein mögliches Design einer prospektiven, multinationalen und multizentrischen Beobachtungsstudie zur Sammlung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplom vorgelegt. Das geplante Design dieser Studie ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der von der EMA benannten Datenerhebung

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Post-authorisation efficacy Studie (PAES)	1-armige Beobachtungsstudie in einem Indikationsregister	präsymptomatische und symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und bis 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens	Risdiplom (geplant N = 300)	Screening: 2 bis 3 Jahre Beobachtungsdauer: 5 Jahre Initiale Interimsanalyse: Nachdem alle Patientinnen und Patienten rekrutiert und 1 Jahr nachbeobachtet wurden	multizentrisch und multinational mit Schwerpunkt in Europa	In Abhängigkeit des Alters und der klinischen Symptomatik wird die Erhebung folgender Endpunkte vorgeschlagen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überleben und beatmungsfreies Überleben (alle Patientinnen und Patienten) ▪ Motorische Meilensteine (WHO) ▪ CHOP-INTEND (Patientinnen und Patienten mit Alter bis 2 Jahre) ▪ MFM32 (wenn im Stammdatensatz des Registers erhoben) ▪ HFMSE (Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren) ▪ RULM (Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren) ▪ Funktionstests (Patientinnen und Patienten mit hoher Funktionsfähigkeit) ▪ Beginn der Symptomatik (präsymptomatische Patientinnen und Patienten)
<p>a. ohne Informationen zur Einteilung in primäre und sekundäre (klinisch relevante) Endpunkte</p> <p>CHOP-INTEND: Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded; MFM-32: Motor Function Measure – 32 Items; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PAES: Post Authorisation Efficacy Study; RULM: Upper Limb Module Test; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: survival motor neuron; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

In die PAES sollen 300 Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten SMA und mit bis 4 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen werden. Die Daten sollen primär aus bereits bestehenden europäischen Indikationsregistern bezogen und durch ein studienspezifisches Register ergänzt werden. Durch die Studie sollen insbesondere auch Daten zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten sowie zu Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens erhoben werden.

Je nach Alter und Form der SMA werden unterschiedliche Messinstrumente eingesetzt. Die statistische Auswertung erfolgt primär deskriptiv. Subgruppenanalysen sind für das Merkmal Anzahl der *SMN2*-Kopien geplant. Konkrete Angaben zur statistischen Auswertung und zum Umgang mit fehlenden Daten sollen vom pU in einem prädefinierten statistischen Analyseplan (SAP) vorlegt werden.

Als mögliche Indikationsregister, in denen eine Registerstudie durchgeführt werden könnte, werden im EPAR das Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD), das international Spinal Muscular Atrophy consortium (iSMAC) sowie das SMARtCARE-Register genannt. TREAT-NMD ist allerdings kein eigenständiges Register, sondern ein Metaregister, das die Datenerhebungen verschiedener nationaler SMA-Register zusammenführen soll (siehe auch Rapid Report A20-61).

Da die vom pU geplante Studie nicht vergleichend angelegt ist, sondern lediglich Daten zu Risdiplam erheben und auswerten soll, ist sie für die AbD zu Risdiplam nicht geeignet.

Darüber hinaus wird im Zusammenhang mit der PAES im EPAR darauf verwiesen, dass die derzeit noch laufende Studie RAINBOWFISH die Therapie mit Risdiplam bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten untersucht. Die Beobachtungsdauer beträgt 5 Jahre. Die EMA merkt an, dass die Daten der RAINBOWFISH-Studie gegebenenfalls durch die geplante Registerstudie gestützt werden können. In die Studie RAINBOWFISH werden Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen eingeschlossen. Derzeit ist Risdiplam erst ab einem Alter von 2 Monaten zur Behandlung der SMA zugelassen, weshalb die Daten der RAINBOWFISH-Studie für die Fragestellung der AbD unabhängig vom fehlenden Vergleich zum derzeitigen Zeitpunkt nicht relevant sind.

Studie bei Schwangeren

Um die Sicherheit von Risdiplam in der Schwangerschaft zu untersuchen, plant der pU eine Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen. Das finale Studienprotokoll wurde laut EPAR für das 4. Quartal 2021 angekündigt, lag jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung des Rapid Reports noch nicht in öffentlich zugänglichen Quellen vor. Neben Daten zum Schwangerschaftsverlauf wie beispielsweise Abort, Lebendgeburten sowie Frühgeburten und Komplikationen sollen auch fetale, neonatale und postnatale Daten zu Fehlbildungen und der Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres der Säuglinge dokumentiert werden.

Open-Label-Extensionsstudie

Im Anschluss an die Interventionsstudien schließt sich jeweils eine Open-Label-Extensionsstudie an, im Rahmen derer die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nachbeobachtet werden. Durch die Extensionsstudie sollen vor allem Daten zu den Langzeiteffekten von Risdiplam sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs) auf das epitheliale Gewebe erhoben werden.

Interventionsstudien zu Risdiplam, die zum Teil Gegenstand der Nutzenbewertung von Risdiplam waren

Neben den zuvor beschriebenen Datenerhebungen, die aus den Auflagen der EMA und der FDA resultieren, liegen Daten aus Interventionsstudien mit symptomatischen Patientinnen und Patienten zu Risdiplam vor, die durch die Suche in veröffentlichten Dossiers und Dossierbewertungen des IQWiG identifiziert wurden. Diese sind in der zugehörigen Dossierbewertung A21-50 sowie im Dossier des pU zu Risdiplam charakterisiert [17,18]. Darüber hinaus werden Daten präsymptomatischer Patientinnen und Patienten in der oben erwähnten Studie RAINBOWFISH erhoben, die jedoch aufgrund des Alters der eingeschlossenen Säuglinge nicht die Population der AbD umfasst.

Zusammenfassung der Datenerhebungen zu Risdiplam

In der nachfolgenden Tabelle 10 ist dargestellt, welche SMA-Populationen (Symptomatik, SMA-Typ, Anzahl *SMN2*-Kopien) die zuvor genannten nicht vergleichenden Studien zu Risdiplam insgesamt abdecken.

Tabelle 10: Zuordnung der Datenerhebungen zu Risdiplom (interventionelle Studien)

	Präsymptomatisch				Symptomatisch, SMA Typ I (≤ 3 SMN2-Kopien)			Symptomatisch, SMA Typ II (≤ 3 SMN2-Kopien)		Symptomatisch, SMA Typ III (≤ 3 SMN2-Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	4 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
Studie	außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets: RAINBOWFISH ^a (N = 25 geplant)					FIREFISH Teil 1 Kohorte 2 (N=17) Teil 2 (N=41)		SUNFISH (N=120)			
					JEWELFISH (N=174)						
a. in die Studie RAINBOWFISH werden Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 6 Wochen eingeschlossen. Es handelt sich um eine noch laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen. SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten											

Aus der Übersicht wird deutlich, dass die durchgeführten, laufenden und geplanten Studien zu Risdiplom nur einen Teil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Population abdecken. Die Populationen der Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH umfassen symptomatische Patientinnen und Patienten. Für die SMA Typ I wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens eingeschlossen. In die Studie JEWELFISH wurden Patientinnen und Patienten überführt, die in der vorzeitig beendeten Studie MOONFISH mit einem Spleiß-Modifikator behandelt wurden. Auch eine Vorbehandlung mit Nusinersen, Olesoxim oder Onasemnogen-Abepravovec war laut Einschlusskriterien möglich. Das Studienende wird 2024 erwartet.

Die geplante Studie RAINBOWFISH soll als einzige Studie präsymptomatische Patientinnen und Patienten einschließen, jedoch nur Kinder mit einem Alter von bis zu 6 Wochen. Somit ist die Population der RAINBOWFISH-Studie für die vorliegende Fragestellung der AbD nicht relevant. In keiner der Studien wird ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, sodass diese Studien für sich allein per se keine geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen.

Die zugehörigen Extensionsstudien haben primär das Ziel, Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu untersuchen. Teilweise werden auch Daten zur motorischen bzw. allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht. Da in den Extensionsstudien keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden, können diese das oben beschriebene Defizit der nicht untersuchten Populationen und des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beheben.

Insgesamt sind die abgeschlossenen und laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Risdiplom zu beheben.

5.3.2 Indikationsregister als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Indikationsregister eine geeignete Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Indikationsregistern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung beschrieben (Abschnitt 5.3.2.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.3.2.2 charakterisiert. Die Prüfung

der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b SGB V ist in Abschnitt 5.3.2.3 beschrieben.

5.3.2.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Die Recherche nach Indikationsregistern zu SMA für die Erstellung eines AbD-Konzepts zu Onasemnogen-Abeparvovec in der Indikation SMA (Rapid Report A20-61 [7]) wurde mit den gleichen Quellen im November 2021 aktualisiert. Es wurde geprüft, ob seitdem ein neues Register entwickelt wurde. Neben der Suche auf den Webseiten von EnCEPP (<http://www.encepp.eu>), TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.org>) und Orphanet (<https://www.orpha.net>) wurde zudem eine fokussierte Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (Suche am 29.11.2021, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A).

Durch die aktualisierte Suche wurden neben den bekannten Registern RESTORE, dem Metaregister Treat-NMD SMA Global Registry und dem SMArtCARE-Register keine weiteren, potenziell relevanten Register identifiziert.

5.3.2.2 Charakterisierung der Register

Die Charakterisierung der Register RESTORE, TREAT-NMD SMA Global Registry und SMArtCARE ist dem Abschnitt 5.3.2.2 in A20-61 [7] zu entnehmen.

Für das RESTORE-Register ergab sich aus der Beratung zur AbD von Onasemnogen-Abeparvovec, dass dieses Register primär auf eine Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec ausgerichtet ist [19]. Zudem sind in die Datenerhebung für dieses Register keine deutschen Zentren als „de novo“ Zentren eingebunden [20]. Das RESTORE-Register ist daher als Primär-Register für die AbD zu Risdiplom ungeeignet.

Für das Register TREAT-NMD SMA Global Registry ergab sich bereits aus der Bewertung im Rapid Report A20-61, dass dieses ohne weitreichende Anpassungen als Primär-Register ungeeignet ist. Als Metaregister ist es von der individuellen Qualität der einzelnen nationalen Register abhängig, wobei nach Aussage der Registerbetreiber des Metaregisters von einer heterogenen Qualität der nationalen Register auszugehen ist [7].

Dem gegenüber wurde für das SMArtCARE-Register in A20-61 festgestellt, dass dieses potenziell als Primär-Register für eine AbD in der Indikation SMA geeignet ist. Nachfolgend wird daher nur noch das SMArtCARE-Register als potenzielles Primär-Register für die AbD zu Risdiplom betrachtet.

5.3.2.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.3.2.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung sollten neben öffentlich verfügbaren Informationen zusätzliche Angaben der Registerbetreiber herangezogen werden. Zu diesem Zweck wurden die Kontaktpersonen des SMArtCARE-Registers mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen entspricht dem für das AbD-Konzept zu Onasemnogen-Abeparvovec aus A20-61, wobei die Formulierungen einzelner Fragen an das Anwendungsgebiet von Risdiplom angepasst wurden (z. B. Altersgrenze von 2 Monaten und bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens). Zusätzlich wurde eine Frage zur Abgrenzung von präsymptomatischen und symptomatischen Patientinnen und Patienten in den Fragebogen aufgenommen. Der aktualisierte Fragebogen findet sich in Anhang B, Angaben zu den aktuell im Register enthaltenen Patientenzahlen in Anhang C.

Nachfolgend ist dargestellt, welche weiterführenden Informationen von den Registerbetreibern des SMArtCARE-Registers bereitgestellt wurden.

Rückmeldung zum SMArtCARE-Register

Für das SMArtCARE-Register wurden von den Registerbetreibern neben dem aktualisierten Fragebogen folgendes Dokument übermittelt:

- aktuelle Version des Data Dictionary

5.3.2.3.2 Eignungsprüfung des SMArtCARE Registers unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das SMArtCARE-Register dargestellt. Die beim SMArtCARE-Register bestehenden Limitationen verhindern zum einen voraussichtlich nicht die grundsätzliche Verwendbarkeit der bereits erfassten Registerdaten, wobei diese nicht das gesamte Spektrum der Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung abdecken. Zum anderen betreffen die zu empfehlenden Anpassungen nicht die grundlegende Registerstruktur.

Das SMArtCARE-Register ist auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Risdiplom geeignet. Die Datenerhebung erfolgt zum Großteil in deutschen Zentren, die Datenerhebung ist umfassend und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. In das Register wurden bis Anfang Dezember 2021 1102

Patientinnen und Patienten mit SMA aufgenommen (siehe Anhang B). Der im Registerprotokoll genannte Zielwert von 1000 Patientinnen bzw. Patienten wurde somit bereits überschritten.

Für die vorliegende Fragestellung ist eine Abgrenzung präsymptomatischer und symptomatischer Patientinnen und Patienten mit SMA notwendig. Laut Angaben der Registerbetreibenden wird bei der Baseline-Erfassung erfragt, ob die Diagnose präsymptomatisch erhoben wurde. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten werden in den anschließenden Visiten zu möglicherweise zwischenzeitlich aufgetretenen Symptomen befragt. Das Datum des Gentests und das Datum des erstmaligen Auftretens klinischer Leitsymptome werden im Register dokumentiert. Zudem wird dokumentiert, ob die Patientinnen und Patienten beim Therapiestart präsymptomatisch oder symptomatisch waren.

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im SMARtCARE-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen bei der Dateneingabe und Querys bei Auffälligkeiten eingesetzt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Die Aktualisierung des Fragebogens ergab, dass das SMARtCARE-Register im Vergleich zur Analyse für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec dahin gehend weiterentwickelt werden soll, dass ab 2022 Audits zur Feststellung und Beschreibung der Qualität der einzelnen Daten (Richtigkeit und Vollständigkeit) durch Abgleich mit den Quelldaten (Source Data Verification) durch eine externe Firma durchgeführt werden. Dies stellt eine sinnvolle Weiterentwicklung des SMARtCARE-Registers dar. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

Neben den Angaben zu den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten und der neu geplanten Source Data Verification wurden in dem aktualisierten Fragebogen weitere kleinere Aktualisierungen vorgenommen, die die Datenqualität des SMARtCARE-Registers weiter verbessern (siehe Anhang B).

Für das SMARtCARE-Register bestehen jedoch weiterhin Limitationen, die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beachtet und deren Relevanz im weiteren Verfahren zur Einleitung einer AbD zu Risdiplom diskutiert werden sollten.

Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Bislang ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Bestandteil der Datenerhebung im SMARtCARE-Register. Eine entsprechende Erweiterung ist jedoch prinzipiell möglich und soll nach Auskunft der Registerbetreiber durch eine technische Erweiterung unterstützt werden (Direkteingabe durch Patientinnen und Patienten, siehe auch Anhang B). Allerdings wird für die bereits vorhandenen Datensätze eine nachträgliche Ergänzung ohne Konsequenz bleiben, da nicht davon auszugehen ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beteiligten Zentren seit 2018 systematisch erhoben wurde. Retrospektive Auswertungen sind zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher auf Basis des SMARtCARE-Registers derzeit nicht möglich. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III wäre die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sinnvoll.

Einschluss von Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie

Im Vergleich zur letzten Beantwortung des Fragebogens geben die Registerbetreibenden an, dass 61 Patientinnen und Patienten keine Therapie mit einer SMA-spezifischen medikamentösen Therapie (Onasemnogen-Abeprarvovec oder Nusinersen) erhalten. Das SMARtCARE-Register ist demnach für einen retrospektiven Vergleich von Risdiplam mit BSC derzeit kaum geeignet. Für eine prospektive Erhebung wären Rekrutierungsanstrengungen zur verstärkten Einbindung solcher Patientinnen und Patienten erforderlich. Allerdings ist offen, ob aufgrund der jetzt verfügbaren SMA-spezifischen medikamentösen Therapieoptionen eine ausreichende Patientenzahl für eine BSC-Therapie überhaupt rekrutiert werden kann.

Anpassung der Dokumentation zu unerwünschten Ereignissen

Die Registerbetreibenden des SMARtCARE-Registers haben im Rahmen eines Gesprächs zu Inhalten des Fragebogens berichtet, dass die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) im Vergleich zur bisherigen Erfassung zukünftig arzneistoffunabhängig erfolgen soll. Zukünftig wird es somit keine Angaben zu einer potenziellen Kausalität eines Arzneistoffs und dem detektierten UE geben. Dies ist für die prospektive Datenerfassung sinnvoll, eine potenzielle Auswirkung dieser Anpassung auf die Nutzung retrospektiver Daten zu den UE-Endpunkten muss bei der Entwicklung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung jedoch berücksichtigt werden.

Potenzielle Confounder

Im SMARtCARE-Register werden verschiedene Informationen erhoben, die potenziell für die Adjustierung für Confounder verwendet werden können. Dazu gehören u. a. Komorbiditäten, die SMN2-Kopienzahl, Alter bei Symptombeginn (für präsymptomatische und symptomatische Patientinnen und Patienten) und die Krankheitsdauer. Welche Confounder für die Fragestellungen im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen relevant sind, wäre vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten zu klären [3]. Es sollte insbesondere geprüft werden, ob die für die AbD zu Onasemnogen-Abeprarvovec definierten Confounder auch für

eine AbD zu Risdiplom ausreichend sind, da die AbD zu Risdiplom teilweise andere Patientengruppen untersuchen soll.

Falls die so identifizierten potenziellen Confounder im Datensatz nicht vollständig enthalten sind, wären abhängig von der Bedeutung der fehlenden potenziellen Confounder retrospektive Auswertungen mit den bestehenden Datensätzen ggf. nicht sinnvoll. Für die prospektive Datenerhebung sollten zusätzlich identifizierte relevante Confounder ergänzt werden.

Speziell sei an dieser Stelle auf die derzeitige Erhebung der Komorbiditäten mittels ICD-10-Codierung verwiesen. Es erscheint sinnvoll, inhaltlich und auch mittels Source Data Verification zu prüfen, ob diese Codierung im vorliegenden Anwendungsgebiet der SMA für die Beschreibung der Komorbiditäten ausreichend detailliert ist, oder ob das Ziel einer vollständigen und richtigen Abbildung der relevanten potenziellen Confounder durch eine spezifische Erhebung einzelner, besonders relevanter Komorbiditäten besser gewährleistet werden könnte.

5.4 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V

5.4.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.4.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Risdiplom soll abhängig von der Patientenpopulation mit dem von Nusinersen bzw. dem einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen dafür folgende Studiendesigns infrage [3]:

- nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder
- der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Die folgenden Abschnitte diskutieren die Möglichkeiten dieser beiden Studiendesigns für die Nutzenbewertung von Risdiplom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle)

Für die vorliegenden Fragestellungen ist zu diskutieren, ob der notwendige Vergleich mit Nusinersen unter Verwendung von Nusinersen-Armen bereits verfügbarer Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt werden kann (historische Kontrolle).

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit dem Problem der potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden. Das Problem entsteht z. B. durch eine ggf. unterschiedliche Qualität der Datenerhebung oder eine

unterschiedliche Definition von Datenpunkten. In der vorliegenden Indikation gibt es z. B. verschiedene Definitionen einer dauerhaften Beatmung.

Die verfügbaren Nusinersen-Arme abgeschlossener Studien stammen primär aus interventionellen Studien, in denen der Behandlungsablauf durch dezidierte Protokolle vorgegeben war (siehe Tabelle 11). Eine potenzielle anwendungsbegleitende Datenerhebung allein für Risdiplom würde voraussichtlich weniger Vorgaben machen und daher zu heterogeneren Behandlungsabläufen führen. Diese Unterschiede lassen sich kaum durch eine Adjustierung in der Auswertung kontrollieren.

Eine weitere Herausforderung dieses Studiendesigns liegt in der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten der Nusinersen-Arme bereits abgeschlossener Studien. Für Auswertungen nicht randomisierter Studien für die Nutzenbewertung sind regelhaft nur Verfahren zur Confounderadjustierung sinnvoll, die unter Verwendung individueller Patientendaten durchgeführt werden. Dies zeigen auch die bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet SMA zu Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplom [5,17,21-24]. Individuelle Patientendaten standen aus den Interventionsstudien zu Nusinersen in diesen Verfahren nicht systematisch zur Verfügung. Unabhängig von diesen methodischen Überlegungen zeigt Tabelle 11, zu welchen Fragestellungen Daten aus einzelnen Studienarmen sowohl zu Risdiplom als auch zu Nusinersen zur Verfügung stehen. Die aufgeführten Studien zu Nusinersen wurden durch die fokussierte Informationsbeschaffung identifiziert (Suche am 03.12.2021, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A). Dargestellt sind die Studien, die die Patientengruppen entsprechend zu den in Abschnitt 5.3.1 als relevant eingestuften Risdiplom-Studien FIREFISH und SUNFISH abdecken. Die gegenüber A20-61 neu identifizierte, geplante Nusinersen-Studie NCT04159987 ist im Anhang E charakterisiert. Die Studien DEVOTE, ENDEAR und CS3A sind in Anhang D in A20-61 [7] dargestellt.

Tabelle 11: Zuordnung verfügbarer Nusinersen-Studienarme zu den relevanten Patientengruppen der Risdiplom-Studien FIREFISH und SUNFISH

	Präsymptomatisch				Symptomatisch, Typ I (≤ 3 Kopien)			Symptomatisch, Typ II (≤ 3 Kopien)		Symptomatisch, Typ III (≤ 3 Kopien)	
	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	4 Kopien	1 Kopie	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien	2 Kopien	3 Kopien
Studien zu Risdiplom						FIREFISH		SUNFISH			
Studien zu Nusinersen						CS3B (ENDEAR) n = 80 CS3A n = 16 (80 % mit 2 Kopien)		NCT04159987 laufende Studie N = 20 geplant			
Studie SM203 (DEVOTE): 1 Arm mit zugelassener Dosierung, Anzahl und Charakteristika der potenziell relevanten Patientinnen und Patienten unklar n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener/geplanter Patientinnen und Patienten											

Die Übersicht in Tabelle 11 macht deutlich, dass die bereits verfügbaren Nusinersen-Studienarme lediglich einen Teil der relevanten Patientengruppen abdecken und darüber hinaus die Zahl der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gering ist. Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Erwägungen und wegen der begrenzten Daten zu Nusinersen ist der nicht randomisierte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein sinnvoller Ansatz für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen. Vielmehr ist es notwendig, auch für Nusinersen Daten für diesen Vergleich zu erheben bzw. aus der Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu verwenden.

Nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle)

Der nicht randomisierte Vergleich von Risdiplam mit Nusinersen bzw. mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) vermeidet die methodischen Schwierigkeiten, die im vorangehenden Abschnitt für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien genannt wurden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten die oben genannten zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren vermieden werden. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam wird deshalb unter den Vorgaben von § 35a, Abs. 3 SGB V eine Studie mit einem nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Kontrolle empfohlen.

5.4.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das SMARtCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2). Die beschriebenen Limitationen (Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Einschluss von mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten, Anpassung der UE-Erhebung, Erfassung potenzieller Confounder) stehen der Eignung des SMARtCARE-Registers als primäre Datenquelle nicht grundsätzlich entgegen. Ob die Datenquelle für die von der EMA geforderte PAES (siehe Abschnitt 5.3.1) erweitert werden kann und eine über die PAES hinausgehende vergleichende Registerstudie in dieser Datenquelle durchgeführt werden kann, ist unklar. Denn bislang liegt zu der PAES noch kein öffentlich verfügbares Studienprotokoll vor, und es ist offen, welche Datenquelle (welches Register) für die PAES herangezogen werden soll.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die

Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird. Wenn möglich sollte auch eine Source Data Verification analog des für das SMARtCARE-Register vorgeschlagenen Verfahrens (siehe Abschnitt 5.3.2.3.2), durchgeführt werden, ggf. mit kleinerem Stichprobenumfang.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [25]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Vergleich von Risdiplom mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Risdiplom) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Mealstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [26].

Übertragbarkeit

Die Analyse von Bladen 2014 hat gezeigt, dass zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede in der Versorgung von SMA-Patientinnen und Patienten bestehen [27]. Dies gilt auch für den Vergleich von Ländern mit einem höher entwickelten Gesundheitssystem. Im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheinen diese Unterschiede aufgrund der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen multimodalen Therapieansätze besonders relevant. Zu nennen sind hier insbesondere Standards für und Verfügbarkeit von nicht medikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv), Verfügbarkeit von Nusinersen und Risdiplom sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Es wäre daher sinnvoll, im Protokoll zur Registerstudie grundsätzliche Anforderungen an die Versorgung der SMA-Patientinnen und Patienten zu beschreiben, abgeleitet aus dem in Deutschland bestehenden Versorgungsstandard. Bei erheblichen Unterschieden zwischen diesen Anforderungen und dem Versorgungsstandard in einem anderen Land sollten Registerdaten des anderen Landes nicht herangezogen werden, bei graduellen Abweichungen könnte dies ggf. endpunktbezogen entschieden werden.

5.4.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation wie z. B. die erreichbare motorische Entwicklung bzw. der Erhalt der motorischen Funktion oder die individuelle Nachhaltigkeit eines Therapieergebnisses beurteilt werden können. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, welcher Stand der motorischen Entwicklung unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Entwicklungsstands zwischen den Therapiealternativen unterscheidet. Nicht zuletzt unterscheidet sich der Stellenwert bestimmter Endpunkte für die verschiedenen Patientengruppen. So ist z. B. der Endpunkt zur Mortalität und dauerhaften Beatmung für die Patientinnen und Patienten mit Typ I SMA von größerer Bedeutung als für die mit Typ III SMA. Für eine hinreichend sichere Quantifizierung des Zusatznutzens sollte deshalb die notwendige Dauer der Datenerhebung unter Berücksichtigung der verschiedenen Patientengruppen sowie für verschiedene Endpunkte betrachtet werden.

Im Folgenden werden Überlegungen zur Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf Basis von Endpunkten zur motorischen Entwicklung und zur Mortalität / dauerhaften Beatmung vorgestellt. Da aktuell sehr wenige Daten zu Therapieergebnissen mit Risdiplom vorliegen, kann die Relevanz der verschiedenen Szenarien ggf. erst im Lauf der regelmäßigen Überprüfungen der gewonnenen Daten durch den G-BA beurteilt werden.

Beurteilung der motorischen Entwicklung

Im Rapid Report A20-61 zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde beschrieben, dass die Verbesserung der motorischen Entwicklung unter der Behandlung besonders relevant ist. Da für Onasemnogen-Abeparvovec durch die einmalige Anwendung ein potenziell kurativer Therapieansatz besteht und sowohl die motorische Entwicklung als auch die Nachhaltigkeit

dieses Therapieeffekts erhoben werden sollte, wurde eine Beobachtungsdauer bis zu einem Alter von mindestens 36 Monaten (zur Beurteilung der motorischen Entwicklung) und bis zu einem Alter von 60 Monaten zur Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts empfohlen.

Risdiplam wird im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec dauerhaft angewendet. Bei der Nutzenbewertung von Risdiplam [10] zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I für Endpunkte zur motorischen Funktionsfähigkeit und zum Erreichen motorischer Meilensteine zwischen Risdiplam und Nusinersen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II und III lagen zur Beurteilung der motorischen Entwicklung keine geeigneten Daten vor.

Da es sich sowohl bei Risdiplam als auch bei Nusinersen um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, wird für die AbD zu Risdiplam empfohlen Patientinnen und Patienten zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion mindestens 36 Monate unter Therapie zu beobachten. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ist zudem eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten sinnvoll, da in diesen Patientenpopulationen gegebenenfalls bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausreichend große Effekte beobachtet werden können. Ob eine darüber hinausgehende Beobachtung sinnvoll und erforderlich ist, kann unter Berücksichtigung der dann vorliegenden Ergebnisse und der eingeschlossenen Fallzahl überprüft werden.

Mortalität und dauerhafte Beatmung

Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und dauerhafter Beatmung besonders relevant.

Die Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Untersuchung eines potenziellen Zusatznutzens einer der Therapiealternativen auf Basis dieses Endpunkts ergibt sich aus der notwendigen Zahl von Ereignissen für eine hinreichend sichere Effektschätzung; diese wiederum hängt ab vom Ereignisrisiko, das sich für die verschiedenen Patientenpopulationen unterscheidet.

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die anwendungsbegleitende Datenerhebung die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [28]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach

Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Zur Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung für einen Vergleich von Risdiplam und Nusinersen unter Nutzung der Ergebnisse folgender Studien zum SMA Typ I vorgenommen: In der Nusinersen-Studie ENDEAR lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis unter Nusinersen am Studienende bei etwa 40 %. Verglichen mit den Ergebnissen der Risdiplam-Studie FIREFISH ergibt sich ein Hazard Ratio von etwa 0,25 zugunsten von Risdiplam. Unter Annahme üblicher Werte für das Signifikanzniveau (5 % 2-seitig) und der Power (80 %) werden für eine Cox-Regression mit verschobener Nullhypothese $HR = 0,5$ etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm (entspricht 65 Ereignissen) benötigt.

Wie viele präsymptomatische bzw. symptomatische Patientinnen und Patienten aus dem SMARtCARE-Register für eine geeignete Analyse erwartet werden können, ist zurzeit nicht gut abschätzbar. Bisher sind nur wenige Patientinnen und Patienten, die mit Risdiplam behandelt wurden, im Register enthalten. Durch das Neugeborenenenscreening ist zu erwarten, dass die Zahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten zunehmen und die der symptomatischen Patientinnen und Patienten abnehmen wird. Der Rekrutierungsverlauf sollte daher kontinuierlich monitoriert werden und in regelmäßigen Abständen eine Evaluierung der Rekrutierungen vorgenommen werden.

Da der Endpunkt Mortalität und dauerhafte Beatmung primär für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I relevant ist, müsste die notwendige Fallzahl in dieser Teilpopulation erreicht werden. Für Patientinnen und Patienten mit geringerem Schweregrad der Erkrankung ist dagegen primär die motorische Entwicklung relevant. Für eine Fallzahlschätzung auf Basis von Endpunkten der motorischen Entwicklung (z. B. zum Erreichen der verschiedenen Weltgesundheitsorganisation (WHO) Meilensteine der motorischen Entwicklung nach 36 Lebensmonaten) liegen keine ausreichenden Daten vor. Wegen der hohen Unsicherheit der Abschätzung einer adäquaten Fallzahl wird eine Überprüfung der Annahmen im Verlauf der Datenerhebung empfohlen, sodass bei Bedarf die Fallzahl angepasst werden kann. Die dafür notwendigen Verfahren sind im Studienprotokoll zu beschreiben. Bei dieser Überprüfung der Fallzahl sollten auch weitere Faktoren, wie z. B. die notwendigen Fallzahlen für die geplanten Adjustierungsverfahren oder das Ausscheiden von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtung berücksichtigt werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO in Abschnitt 5.2), der erwarteten bzw. für den Nachweis eines Zusatznutzens notwendigen Effekte und der notwendigen Beobachtungsdauer.

Die vorhergehenden Ausführungen zeigen, dass nur begrenzte Informationen zu den zu erwartenden Effekten vorliegen, insbesondere zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten einerseits und zu Endpunkten zur motorischen Funktionsfähigkeit andererseits. Der notwendige Umfang der gesamten AbD zu Risdiplom lässt sich daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend bestimmen. Allerdings erscheint zumindest für symptomatische Patientinnen und Patienten die Durchführung einer AbD im SMARtCARE-Register realistisch durchführbar zu sein. Für die AbD zu Risdiplom sollten, wie für die zu Onasemnogen-Aparvovec, Zwischenanalysen eingeplant werden, um auf deren Basis über eine etwaige Anpassung der AbD zu entscheiden.

Die Beobachtungsdauer sollte gemäß den vorhergehenden Ausführungen mindestens 36 Monate betragen.

5.4.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplom soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [29]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [30-32],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Wie in Abschnitt 5.3.2.3.2 zu den Limitationen des SMARtCARE-Registers beschrieben, sollten die für die Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevanten Confounder vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3]. Es sollte dabei insbesondere geprüft werden, ob die für die AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec definierten Confounder auch für eine AbD zu Risdiplom ausreichend sind, da die AbD zu Risdiplom teilweise andere Patientengruppen untersuchen soll.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [33], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [34]. Aufgrund der im SMARtCARE-Register erwarteten Fallzahl kann voraussichtlich davon ausgegangen werden, dass diese Anforderung für die Registerstudie erfüllt wird.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Risdiplom als auch für Nusinersen/BSC umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung

des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.

- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [35]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist.

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Nusinersen

Nusinersen wurde einige Jahre vor Risdiplom zugelassen. Es ist offen, ob und wenn ja, welche Patientinnen und Patienten, die vor der Zulassung von Risdiplom mit Nusinersen behandelt wurden, im Falle einer früheren Verfügbarkeit von Risdiplom eher mit Risdiplom behandelt worden wären.

Sofern die vor Zulassung von Risdiplom erhobenen Daten zu Nusinersen aufgrund der Datenverfügbarkeit und -qualität grundsätzlich verwendbar sind (siehe hierzu Ausführungen zum SMARtCARE-Register in Abschnitt 5.3.2.3.2), erscheint es sinnvoll, Auswertungen mit und ohne Berücksichtigung solcher Daten zu Nusinersen durchzuführen. Daraus könnten sich ggf. auch Hinweise ableiten lassen, welche Kriterien die Wahl zwischen Risdiplom und Nusinersen beeinflussen. Die „historischen“ Daten zu Nusinersen sollten jedoch nicht per se ausgeschlossen werden.

BSC als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellungen a2 und b2 (SMA Typ III und präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis 4 Kopien des SMN2-Gens)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen a2 und b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (SMA Typ III und präsymptomatische Patientinnen

und Patienten mit bis 4 Kopien des *SMN2*-Gens) ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC. Sollte in Deutschland ein allgemeines Neugeborenencreening auf SMA eingeführt werden, ist davon auszugehen, dass die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur gezielten SMA-Therapie zunehmend bereits präsymptomatisch eingesetzt werden. Damit verbunden wäre eine abnehmende Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III sowie den präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des *SMN2*-Gens, die nicht mit solchen Wirkstoffen, sondern mit BSC behandelt wurden oder werden. Es erscheint daher sinnvoll, dass der Vergleich mit BSC auch für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit der bis zu 4 Kopien des *SMN2*-Gens sowie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ III nicht im Fokus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung steht. Es wird daher empfohlen, Auswertungen zur Fragestellung 2 primär zum Vergleich mit Nusinersen und daher sowohl mit als auch ohne Einschluss der mit BSC behandelten Patientinnen und Patienten durchzuführen.

Zwischenanalysen

Bei der SMA handelt es sich aus mehreren Gründen aktuell um ein sehr dynamisches Therapiegebiet. Dazu gehört die erst kürzlich erfolgte Zulassung zielgerichteter Therapien, aber auch die nationale und internationale Diskussion über die Einführung eines Neugeborenen-Screenings der SMA. Letztere wird potenziell den Therapiebeginn deutlich vorverlagern. Und potenziell wird aufgrund des längeren Überlebens der Kinder die motorische Entwicklung bei der vergleichenden Betrachtung von Therapieoptionen einen noch größeren Stellenwert erhalten. Wie in den vorhergehenden Abschnitten in Tabelle 10 und Tabelle 11 gezeigt, ist zudem das Wissen um die Effekte von Risdiplom und Nusinersen begrenzt.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung bedeutet dies, dass diese auf eine wesentlich veränderte Erkenntnislage reagieren sollte. Dazu könnten insbesondere eine Anpassung der zu erwartenden Fallzahl oder eine Anpassung der notwendigen Beobachtungsdauer gehören.

Es wird daher empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende anwendungsbegleitende Datenerhebung, z. B. hinsichtlich der zu erwartenden Fallzahl und der notwendigen Beobachtungsdauer, zu diskutieren.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.4.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.4.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Risdiplom wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in 4 PICO's ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Risdiplom, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall hat diese Überprüfung ergeben, dass die beauftragten Studien nicht geeignet sind, die Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Risdiplom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur generieren (siehe Abschnitt 5.3.1). Ursache dafür ist vermutlich die unterschiedliche Fragestellung von Zulassung und Nutzenbewertung, denn bei der von der EMA geforderten PAES ist lediglich eine Beobachtung von Risdiplom, aber kein Vergleich von Risdiplom mit Nusinersen vorgesehen.

Ein wichtiges Instrument für anwendungsbegleitende Datenerhebungen sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen die Register und die erhobenen Daten bestimmte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Die Identifizierung und Bewertung vorhandener SMA-Register ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieses Berichts. Nachdem potenzielle SMA-Register bereits in der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec identifiziert wurden, wurden die Registerbetreibenden des als relevant bewerteten Registers SMARtCARE um die Aktualisierung der für Onasemnogen-Abeparvovec gemachten Angaben gebeten. Die gemachten Angaben bestätigen die Eignung des SMARtCARE-Registers als Datenquelle einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom und zeigen auch, dass das Register insbesondere mit Blick auf die Datenqualität sinnvoll weiterentwickelt wurde und noch werden soll.

Die Einbindung weiterer (internationaler) Register sollte durch den für die PAES und für Risdiplom verantwortlichen pU geprüft werden. Mangels öffentlich verfügbarer Informationen ist offen, ob in den internationalen Registern, in denen die PAES zu Risdiplom durchgeführt werden soll, auch eine geeignete vergleichende Registerstudie zu Risdiplom vs. Nusinersen/BSC durchgeführt werden kann. Für eine solche Registerstudie sollten das Studienprotokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD zu Risdiplom der Ausgangspunkt sein. In diesem Zusammenhang sei auf ein französisches Indikationsregister verwiesen, in dem ausweislich eines Eintrags im Studienregister clinicaltrials.gov Daten sowohl zu Risdiplom als auch zu Nusinersen erfasst werden und dass möglicherweise eine Datenquelle für die PAES zu Risdiplom darstellt [36].

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall kann die notwendige Fallzahl jedoch nur näherungsweise angegeben werden, weil robuste Daten fehlen, die die Grundlage für eine Fallzahlschätzung bilden könnten. Dabei ist insbesondere relevant, dass für Teile der Patientenpopulation (z. B. für präsymptomatische Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit SMA Typ II oder III) sowohl für Risdiplom als auch für Nusinersen nur sehr wenig Daten zur Schätzung der erwarteten Effekte zur Verfügung stehen. Es wird deshalb notwendig sein, im Verlauf der Datenerhebung zu überprüfen, ob sich aus den dann verfügbaren Informationen Anpassungen der Datenerhebung ergeben, z. B. in der notwendigen Fallzahl oder der Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten. Eine derartige Überprüfung sehen die gesetzlichen Regelungen auch vor.

7 Fazit

Das Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Risdiplom hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 12: PICO Patientengruppe a1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Typ II
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; WHO: World Health Organization	

Tabelle 13: PICO Patientengruppe a2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ III
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erhalt der motorischen Funktion) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie	

Tabelle 14: PICO Patientengruppe b1 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Nusinersen
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Tabelle 15: PICO Patientengruppe b2 der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit 4 Kopien des <i>SMN2</i> -Gens
I(ntervention)	Risdiplom
C(omparator)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC
O(outcome)	Mortalität Todesfälle Morbidität motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten, abhängig von der Krankheitsschwere, insbesondere Erreichen von WHO Meilensteinen der motorischen Entwicklung) respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) bulbäre Funktion (Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit nicht oraler Ernährungsunterstützung) weitere Komplikationen der Erkrankung (z. B. Schmerz, orthopädische Komplikationen) Nebenwirkungen unerwünschte Ereignisse gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit einem altersgeeigneten Instrument)
BSC: Best supportive; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; WHO: World Health Organization	

Art und Methodik der Datenerhebung

- nicht randomisierter Vergleich von Risdiplam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Studie (parallele Kontrolle); Studienprotokoll und SAP mit Emulation der Zielstudie
- Durchführung der Studien in einem Indikationsregister, aktuell geeignet: SMARtCARE (Einbindung weiterer Register unter bestimmten Umständen möglich; dies sollte vom pU insbesondere für die Register geprüft werden, in denen die von der EMA beauftragte PAES zu Risdiplam durchgeführt werden soll)

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtung mindestens 36 Monate für alle Patientinnen und Patienten
 - für präsymptomatische Patientinnen und Patienten: Zusätzlich Zwischenanalyse nach 18 Monaten
 - Überprüfung des Rekrutierungsverlaufs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
- Umfang bestimmt von den zu erhebenden Endpunkten und den erwarteten Effekten; Überprüfung der Annahmen zur Effektstärke im Rahmen von Zwischenanalysen

Auswertung der Datenerhebung

- Überprüfung der Annahmen für Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung im Verlauf der Erhebung im Rahmen von Zwischenanalysen
 - ggf. fragestellungsbezogenen Anpassung der Planung
 - Definition von Abbruchkriterien im statistischen Analyseplan (fragestellungsbezogen)
- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. 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: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5051/2021-10-07_AM-RL_Risdiplom_Einleitungs-Verfahren.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5065/2021-10-21_AM-RL-XII_Risdiplom_D-663.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf.
8. Pechmann A, König K, Bernert G et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Feststellung zum Beschluss der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5246/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplom (Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/>.
13. European Medicines Agency. Evrysdi; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for Evrysdi (Risdiplom) [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/evrysdi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
15. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for Application Number 213535Orig1s000 [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213535Orig1s000Approv.pdf.
16. U.S. Food & Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Evrysdi (risdiplom) [online]. 2021 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-50_risdiplom_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Roche Pharma. Risdiplom (Evrysdi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/#dossier>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_ZD.pdf.
20. AveXis. Registry of patients with a diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174157>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risdiplom (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-50 [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-118_risdiplom_addendum-zum-auftrag-a21-50_v1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-68_onasemnogen-abeparvovec_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-68 [online]. 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-128_onasemnogen-abeparvovec_addendum-zum-auftrag-a21-68_v1-0.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679_BAnz.pdf.
25. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
26. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
27. 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>.

28. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
29. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
30. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
31. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
32. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
33. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
34. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
35. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
36. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [online]. 2021 [Zugriff: 31.01.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177134>.

Anhang A Suchstrategien**Suche in bibliografischen Datenbanken nach Indikationsregistern****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 24, 2021>

#	Searches
1	exp Muscular Atrophy, Spinal/
2	spinal muscular atroph*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Registries/
5	regist*.ti,ab.
6	or/4-5
7	3 and 6
8	7 and 20200701:3000.(dt).

Suche in Studienregistern zu Nusinersen**1. ClinicalTrials.gov***Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
Nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443

2. EU Clinical Trials Register*Anbieter: European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
nusinersen* OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR (ISIS 396443)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*Anbieter: World Health Organization*

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

Suchstrategie
nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443

Anhang B Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktualisierter Fragebogen

Nachfolgend ist der zum SMArtCARE übermittelte, ausgefüllte Fragebogen dargestellt. Die neu gemachten Angaben sind kursiv dargestellt.

Teil 1: Dateninhalte des Registers

1. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patient/Angehöriger Ärzte / Therapeuten Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Aktuell erfolgt die Dateneingabe ausschließlich durch die Behandlungszentren. Geplant ist ein Patientenportal mit dem Die Patienten direkt auf eine Auswahl ihrer eigenen Daten zugreifen können (Leserecht) und Fragebogen eingestellt werden können, die dann direkt von PatientInnen bzw. Angehörigen online ausgefüllt werden können. Hierzu liegt bereits eine Testversion vor, die noch 2020 live gehen wird.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Das Patientenportal ist 2020 live gegangen. Bisher haben die Patienten ausschließlich Leserecht. Die Freischaltung von Fragebögen ist für das Jahr 2022 angedacht.

Der Zugang für das Portal wird per E-Mail an den Patienten verschickt und durch das dokumentierende Zentrum initiiert, nachdem die E-Mail-Adresse des jeweiligen Patienten im Abschnitt des Enrolment-Bogens, der nur für das dokumentierende Zentrum einsehbar ist, eingegeben wurde.

2. Welche Daten zum genetischen Befund sind im Register dokumentiert (z. B. genetisches Bestimmungsverfahren, Datum, SMA-Typ, Anzahl SMN2-Kopien, Technik zur Bestimmung der Anzahl der SMN2-Kopien)?

Mutationstyp in SMN1, SMN2 Kopienzahl, Datum des genetischen Befundes, Name des genetischen Institutes, Technik zur Bestimmung der SMN2 Kopienzahl, *Familienanamnese*

Ggf. Verweis auf Dokument: Excel Datei DataDictionary (Blatt: Registration_Baseline, Zeilen 18-26)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

3. Anhand welcher Parameter wird im Register der Zustandsverlauf der Patienten bestimmt (z. B. motorische Entwicklung, Atmungs- und Ernährungssituation)?

Die Anwendung der verschiedenen Parameter ist abhängig vom Alter, Funktionszustand und ggf. Therapie der Patienten. Es gibt Empfehlungen zu Zeitintervallen und Parametern für die Behandlungszentren. Die Datenbank schlägt entsprechend dieser Logarithmen das nächste Visitendatum sowie die empfohlenen Parameter vor. Zeitintervalle und Instrumente sind bei den Therapien (Nusinersen, Zolgensma, Risdiplom) weitgehend identisch, so dass ein möglicher Vergleich erleichtert wird.

Motorischen Entwicklung: WHO motorische Meilensteine, HINE-2, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6-MWT

Atmungssituation: Lungenfunktionsprüfung, Verwendung einer Atemunterstützung, Art der Atemunterstützung, Dauer der Anwendung, Art des Sekretmanagement

Ernährungssituation: Gewicht, Notwendigkeit einer Sondenernährung, Frage nach Schwierigkeiten beim Schlucken oder Kauen

Verweis auf Dokument: Empfehlungen zu Untersuchungen siehe PDF-Datei: SMArtCARE_Uebersicht_Verlaufbeobachtung_SMArtCARE_V5.0_20200812, Details siehe DataDictionary (insbesondere Blatt Medical assessment)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

4. Welche Informationen werden zum Kriterium „Beatmung“ genau erhoben? Adressieren Sie dabei insbesondere die Aspekte Zeitpunkt und Art der Beatmung, lokale Behandlungsmöglichkeiten, lokale Entscheidungskriterien für eine Beatmung.

Art der Atemunterstützung, Start-/Enddatum der Beatmung, Beatmungstunden, Häufigkeit der Anwendung (täglich, gelegentlich, nur bei akuter Infektion), Zeitpunkt der Anwendung, Sekretmanagement. Eine standardisierte Erfassung der Entscheidungskriterien für/gegen eine Beatmung erscheint uns nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig, da oft von einer subjektiven klinischen Beurteilung abhängig.

Verweis auf Dokument: Details siehe DataDictionary (*Version 20210708*) (Blatt Medical assessment, Zeilen 7-33)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

5. Welche standardisierten Verfahren bzw. Messinstrumente/Skalen setzen Sie für die klinische Verlaufsdokumentation von SMA-Patienten mit klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder mit Vorliegen von bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ein?

Siehe Antwort zu Frage 3. Die Auswahl der Messinstrumente ist nicht direkt abhängig vom SMA Typ oder der SMN2-Kopienzahl, sondern vom Alter und Funktionszustand. Für die einzelnen Messinstrumente werden nicht nur die Total Scores sondern alle Items erfasst.

- CHOP-INTEND score (Children´s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders)
- HFMS score (Hammersmith Functional Motor Scale)
- HFMS-E score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded)
- HINE Section 2 score (Hammersmith Infant Neurological Examination)
- Observed WHO score (World Health Organization Motor Development Milestones)

Bitte nennen Sie ggf. weitere validierte Messinstrumente, die im Rahmen des Registers für die Verlaufsdokumentation **bei den oben genannten Zielgruppen** zum Einsatz kommen:

RULM, 6-MWT, Neurophysiologie (optional, nur an einigen Zentren)

Verweis auf Dokument: DataDictionary (*Version 20210708*)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

6. Welche standardisierten Messinstrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzen Sie als Fremdbewertung (betroffene Kinder) bzw. als Selbstbewertung (Eltern/pflegende Angehörige) ein?

Es besteht noch kein eindeutiger Konsens, welche Instrumente zur Lebensqualität (Fremd- und Selbstbewertung) bei der SMA valide und sensitiv sind. Bisher Erfahrungen in klinischen Studien sind sehr heterogen. Das Lenkungs-gremium hat deshalb diesbezüglich noch kein Instrument empfohlen. Aktuell wird die Anwendung des von der Firma Roche entwickelten SMAIS Tests diskutiert.

Bisher fragen wir Patienten bzw. Angehörige nur nach „Allgemeinem Zustand“, „motorischer Funktion und respiratorischer Funktion. Verbesserung oder Verschlechterung können auf einer 5-Punkte Skala angegeben werden. Bezugszeitrahmen ist im ersten Lebensjahr 3 Monate, bis 12 Jahre 6 Monate und über 12 Jahren 1 Jahr.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (*Version 20210708*) (Blatt: Medical Assessment, Zeilen 181-190)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

7. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Anzahl SMN2 Kopien, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Krankheitsdauer, SMN2 Kopienzahl, Begleiterkrankungen, Körpergewicht, Skoliose, Operation der Wirbelsäule, Kontrakturen, beste erreichte motorische Funktion (vor Therapiebeginn) u.a.
Verweis auf Dokument: DataDictionary (*Version 20210708*) (Blatt: Baseline und Medical Assessment)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

8. Für die Nachvollziehbarkeit von Auswertungen durch Dritte (z. B. den G-BA)

- sind nur aggregierte Ergebnisdaten vorgesehen
 sind patientenbezogen individuelle (anonymisierte) Datensätze verfügbar, und zwar unter folgenden Bedingungen (bitte kurz erläutern):

SMARtCARE ist ein krankheitsspezifisches Register. Die Finanzierung erfolgt bisher durch die pharmazeutische Industrie. Das SMARtCARE Netzwerk hat dabei die volle Datenhoheit. Für alle statistischen Analysen muss vorher ein finalisierter SAP durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Erst danach werden die Analysen durchgeführt. Es ist Ziel des akademischen Netzwerks, die Analysen möglichst selber durchzuführen. Es ist nicht vorgesehen, z.B. Daten an pharmazeutische Unternehmen weiterzugeben, die dann eigene Analysen ohne Absprache durchführen. Es ist denkbar, dass gemeinsame Analysen mit anderen Registern (z.B. international) wissenschaftlich sinnvoll sind. Auch in diesem Fall muss ein SAP vorher durch das Lenkungsgremium genehmigt werden. Eine Weitergabe von anonymisierten Daten ist grundsätzlich denkbar und durch die Einverständniserklärung der Patienten und das Ethikvotum abgedeckt, müsste im Einzelfall aber im Detail abgesprochen und durch das Lenkungsgremium genehmigt werden.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

9. Wie wird die Abgrenzung präsymptomatischer Patientinnen und Patienten von symptomatischen Patientinnen und Patienten gesichert?

- Angabe Datum des Gentests und nachfolgend Datum der ersten klinischen Leitsymptome
 Eingabe ob bei Therapiestart präsymptomatisch bzw. symptomatisch

Sonstiges: Bei der Baseline Erfassung wird gefragt, ob die Diagnose präsymptomatisch gestellt wurde. Falls ja, wird weiter nachgefragt, ob Neugeborenencreening, positive Familienanamnese oder Sonstiges (Freitext). Presymptomatic Follow-up - bei präsymptomatischen Patienten wird in der darauffolgenden Visite im Medical Assessment nachgefragt, ob der Patient weiterhin präsymptomatisch ist oder ggf. nach dem Datum der ersten Symptome.

Teil 2: Qualität

1. Existiert für Ihr SMA-Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines „Registerprotokolls“

nein ja ja, als Anlage beigefügt

Verweis auf Dokument: SMARtCARE_Registry_protocol_Vers1.3_20180511.pdf

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert (ggf. aktualisiertes Registerprotokoll anfügen):

2. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem SMA-Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

nein ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

3. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

nein ja ja, als Anlage beigefügt

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert (ggf. aktualisiertes Kodierhandbuch anfügen):

Aktuellste Version vom 08.07.2021

4. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

nein ja

Das Netzwerk führt in der Regel viermal jährlich Workshops für Physiotherapeuten, Ärzte und Studienkoordinatoren durch mit Schulung in den Outcome Measure, Dateneingabe etc. Siehe auch www.smartcare.de unter Fortbildungen. In 2020 wurde auf Webinare umgestellt.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Seit dem Jahr 2021 bieten wir 2-mal im Jahr gezielt Schulungen zur Datenerfassung und –erhebung durch unsere Datenmanagerin an.

5. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die registrierten Patienten?

- nein ja

Einziges Einschlusskriterium ist eine genetisch gesicherte 5q SMA sowie das vorliegende Einverständnis zur Teilnahme.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

6. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

- nein ja teilweise

Die elektronischen Case Report Forms beinhaltet verschiedene direkte Datenprüfungen. Es werden Formate und Gültigkeitsbereiche direkt bei der Eingabe geprüft. Es sind Pflichtfelder und Datenformate für die Eingabe definiert. Zusätzlich gibt es einfache (Cross-)Checks die direkt im System während der Dateneingabe Warnungen ausgeben. Je Dateneingabe und -änderung ist personenbezogen nachvollziehbar.

Die Überprüfung der Daten auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität erfolgt teilweise mittels Plausibilität-Checks. Die zu implementierenden Checks (in SAS programmiert) werden zuvor in einem Queryplan festgelegt. Die sich aus den Plausibilität-Checks ergebenden Queries (Nachfragen/Rückfragen) werden an den Zentren zur Überprüfung der Datenangaben geschickt. Queries werden direkt durch die Änderung der Daten, beantwortet.

Eine Source Data Verification wird bisher nicht durchgeführt, weil dafür kein Budget zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu einer AMG-Studie sind die Studienzentren auch nicht zu einer kompletten Archivierung aller Source Data verpflichtet. Von daher wäre zu überlegen, wie ggf. eine

Qualitätskontrolle an den Zentren ggf. aussehen könnte. Falls erforderlich wäre es auch denkbar, innerhalb von SMARTCARE an einer Subpopulation eine klinische Studie durchzuführen.

Verweis auf Dokument: Definitionen von Datenfelder und Eingabeoptionen im DataDictionary (Version 20210708).

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Im Rahmen der Abda zu Onasemnogen-Abeparvovec werden ab dem Jahr 2022 in den teilnehmenden Zentren eine Source Data Verifikation von der Firma CSG, Berlin durchgeführt.

7. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Bisher hat kein projektspezifisches Audit stattgefunden. Das Datenmanagement und IT für SMARTCARE werden vom Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Der Bereich wurde vom European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) als Datamanagement Zentrum zertifiziert. Details zum Zertifizierungsstandard finden sich unter <https://ecrin.org/data-certification-standards>.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

8. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

- nein ja teilweise

Die Prozesse im Datenmanagement und der biometrischen Auswertungen werden über ein QM System und Standard Operating Procedures gesteuert. Projektspezifische Änderungen werden dokumentiert. Alle Dokumente werden mit einer Versionsnummer und Datum versehen.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

9. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Siehe auch Frage 8. Das SMARTCARE Register wird von pharmazeutischen Unternehmen gefördert, weil eine öffentliche Förderung nicht möglich war. Bisher ist Biogen einziger Förderer. Es gab

gemeinsame Konferenzen mit Biogen, Avexis/Novartis und Roche. Eine gemeinsame Förderung wurden von allen dreien zugesagt. Mit Avexis laufen bereits konkrete Vertragsverhandlungen. Die teilnehmenden Zentren erhalten eine Aufwandsentschädigung pro dokumentierter Visite. Die Vergütung ist unabhängig von einer möglichen Therapie. Datenhoheit liegt beim SMARtCARE Netzwerk. Statistische Analysepläne werden von dem Institut für Medizinische Biometrie in Freiburg erstellt. Alles SAPs müssen vom Lenkungsgremium genehmigt Ein Datentransfer an pharmazeutische Unternehmen ist nicht vorgesehen, außer wenn dies zu regulatorischen Zwecken erforderlich ist und dann auch nur für diese verwendet wird. Gemeinsame wissenschaftliche Analysen mit Registern in anderen Ländern sind angedacht. Auch hier muss das Projekt und der SAP jeweils vorher vom Lenkungsgremium genehmigt werden. Teilnehmer des Netzwerks können Projekte und Analysen vorschlagen, die dann vom Lenkungsgremium diskutiert werden.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Seit 2021 wird das SMARtCARE-Register auch von Novartis (ehemals Avexis) finanziell unterstützt. Es gelten für Novartis die gleichen Voraussetzung wie für Biogen.

10. Ist die Finanzierung Ihres SMA-Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

- nein ja unklar

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

11. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen?

- nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung:

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Version 20210708)

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

12. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)

nein

ja

teilweise (mit der Bitte um eine

Für Nusinersen werden keine Dosierungen erfragt, weil es sich um eine Standarddosis handelt (12 mg pro Applikation). Therapie mit Zolgensma und Risdiplam sind noch nicht im DataDictionary enthalten. Es gibt aber bereits Papier CRFs, die aktuell in der Datenbank programmiert werden.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Nusinersen), PDF Versionen der CRFs für Zolgensma

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Seit dem Sommer 2020 können auch detaillierte Angaben zu Zolgensma und Risdiplam in den eCRFs der Datenbank erfasst werden:

Nusinersen:

- *Medical Assessment:*
 - *Startdatum*
 - *Andauernde Therapie?*
 - *Enddatum*
- *Nusinersen-Bogen:*
 - *Behandlungsdatum*
 - *Stationäre/ambulante Behandlung*
 - *Künstliche Beatmung (+ Art der Beatmung)*
 - *Anästhesie/Sedierung (+ verwendetes Medikament, Verabreichung)*
 - *Dauer der Prozedur*
 - *AE während der Prozedur*

Zolgensma:

- *Medical Assessment:*
 - *Behandlungstag*
- *Zolgensma day of treatment:*
 - *Anti-AAV9 Titerbestimmung (Datum des Tests, Ergebnis, zusätzlicher Test für AAV9-Titer)*
 - *Körpergewicht*
 - *Dosisvolumen*
 - *Verabreichung*
 - *Prednisolon-Behandlung (1 mg/kg oder abweichend)*
 - *Auffällige Befunde 48 h vor und nach der Behandlung*
- *Zolgensma follow-up:*
 - *Datum der Untersuchung*
 - *Laufende Prednisolon-Behandlung (+ Dosierung)*
 - *Auffällige Befunde in Zusammenhang mit Zolgensma*

Risdiplam:

- *Medical Assessment:*
 - *Dosis (Standard oder abweichend)*
 - *Unterbrechung für mehr als 4 Wochen?*

13. Werden unerwünschte Ereignisse bei den Patienten systematisch erfasst einschließlich spezifischer unerwünschter Ereignisse von Therapien mit Nusinersen und Onasemnogen Abeparvovec / Dexamethason?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze

Erläuterung:

Bei jeder dokumentierten Visite wird aktiv nach unerwünschten Ereignissen gefragt.

Verweis auf Dokument: DataDictionary (Blatt: Adverse Event, CRFs für Zolgensma und Risdiplom)

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

14. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

15. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Kodierungen

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

16. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres SMA-Patientenregisters benötigte Auswertungen aktueller Daten bzw. anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

Innerhalb von ca. 2 Monaten

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

17. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Erhebungszeitpunkte können beliebig festgelegt werden, da das Datum der Visite flexibel ist. Zusätzliche Erhebungsinstrumente können hinzugefügt werden. Dies ist sehr zeitnah über ein Papier CRF möglich (aktuell bereits für Zolgensma). Die technische Umsetzung im eCRF benötigt etwas länger, die Übertragung vom Papier CRF in die Datenbank, kann dann später erfolgen.

Zu beachten ist allerdings, dass es sich bisher um eine nicht-interventionelle Sammlung von Real-World Daten handelt. Somit werden nur Daten der klinischen Routine erfasst. Es ist also bei jedem neuen Instrument zu prüfen, ob es sich um klinische Routine handelt oder ob die Grenze zu einer interventionellen Studie überschritten wird. Dafür wäre ggf. eine Erweiterung des Einverständnisses und des Ethikvotums erforderlich.

und mit folgender Frist:

 Papier CRF 1 Monat, eCRF 4 Monate, Ethikvotum und Einverständnis 12 Monate

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

18. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Fast alle pädiatrischen neuromuskulären Zentren beteiligen sich an dem Register. Es besteht ein hohes wissenschaftliches und klinisches Interesse an der Generierung weiterer Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit. Falls über einen längeren Zeitraum keine Daten eingetragen werden, wird der Grund erfragt (siehe CRF EndofDataCollection).

Die Aufwandsentschädigung für die Zentren ist ein weiterer Anreiz zur regelmäßigen Dokumentation. Die Empfehlungen zur Evaluation und die CRFs sind hilfreiche Instrumente für die klinische Routine.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

19. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens entstehen?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Gerade in den pädiatrischen Zentren ist die standardisierte Therapieevaluation an den neuromuskulären Zentren meist Teil der klinischen Routine.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

20. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für diese zuvor beschriebene Teilgruppe von Patientinnen und Patienten mit SMA?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Durch die regelmäßigen Trainings sind die Physiotherapeuten gut ausgebildet. Motorische Meilensteine sind sicher robuster als exakte CHOP-INTEND Scores. Wir planen die Einführung einer Zertifizierung für Evaluatoren. Dann könnte ggf. auch danach gefiltert werden, um nur Daten von zertifizierten Personen zu nutzen.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Seit 2021 bieten wir zur Qualitätssicherung der physiotherapeutischen Schulung, eine online-Zertifizierung für ausgewählte physiotherapeutische Evaluationen für die teilnehmenden Physiotherapeuten über die Lernplattform ILIAS statt.

21. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut gut befriedigend ausreichend mangelhaft ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Siehe Antwort zu 27.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

22. Bestehen unter Qualitätsgesichtspunkten in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren oder der Gruppe der eingebenden Personen (Ärzte, Patienten/Eltern)?

nein ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Teil 3: Registrierte Patienten

23. Sind in Ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens enthalten und wenn ja, wie viele?

nein ja, und zwar _____ (Anzahl), erfasst seit dem Jahr _____

Datenexport 1. Juli 2020 (registrierte Patienten n=654):

130 Patienten mit SMA Typ 1, davon 115 mit bis zu 3 SMN2 Kopien

382 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 267 nicht SMA Typ 1

Es ist ein weiterer Anstieg zu erwarten, weil noch nicht alle auf Papier CRF dokumentierten Patienten an den Zentren in die Datenbank eingegeben wurden. So sind beispielsweise in den letzten zwei Monaten (07-08/2020) etwa 100 zusätzliche Patienten eingetragen worden.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Datenexport 10.01.2022 (registrierte Patienten n = 1223):

279 Patienten mit SMA Typ 1, davon 258 mit bis zu 3 SMN2 Kopien

1001 Patienten mit bis zu 3 SMN2 Kopien, davon 743 nicht SMA Typ 1

24. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten aus Deutschland mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Die Betreuung dieser Patienten ist zentralisiert und erfolgt überwiegend an den teilnehmenden Kliniken. Laut Auskunft der Zentren und eigenen Erfahrungen ist Anzahl der Patienten, die eine Studienteilnahme verweigern gering.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

25. Sind in ihrem SMA-Patientenregister deutsche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens 2 Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1 oder Typ 2 oder mit Vorliegen von bis zu 4 Kopien des SMN2-Gens enthalten, die keine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Apeparvovec erhalten haben?

nein ja, und zwar ungefähr ____ (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein ja

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

nein ja, und zwar ungefähr 61 (Anzahl) Patienten

Falls Sie mit „ja“ geantwortet haben, sind die bei „unbehandelten“ Kindern erhobenen Daten konsistent zu denen der „behandelten“ Kinder

nein ja

26. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Über das Datenmanagement ist es möglich einen Patienten von einem Zentrum zu einem anderen zu transferieren, wenn der Patient zustimmt. Getrennt von den klinischen Daten werden in verschlüsselter Form identifizierenden Daten gesammelt. Diese sind für das Datenmanagement nicht zugänglich, können zur Generierung sogenannter „unique identifier“ genutzt werden, um Duplikate zuverlässig zu erkennen.

Keine Aktualisierung der Antwort notwendig

oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Teil 4: Registerindividuelle Fragen

27. Ist für das Register geplant, künftig standardisierte Instrumente zur Selbst- und Fremdbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder und / oder der Eltern und pflegenden Angehörigen einzusetzen? Falls zutreffend, welche Instrumente/Skalen sind das?

Siehe Frage 6. Es werden gerade die technischen Voraussetzungen geschaffen, um online Fragebögen direkt von Patienten ausfüllen zu lassen. Wir erwarten uns davon eine bessere Compliance, weil die Zentren die Fragebogen nicht aushändigen und in die Datenbank übertragen müssen.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

28. Wie ist der Stand der Kooperation mit dem internationalen SMA-Patientenregister RESTORE, die die Träger dieses Registers laut Publikationen beabsichtigen?

Prof. Kirschner ist auch Mitglied in dem Steering Committee des RESTORE Registers. Hierbei handelt es sich um ein internationales, krankheitsspezifisches SMA Register. Das Register wird durch Avexis/Novartis betrieben. Primäre Studienzentren befinden sich bisher vor allem in den USA. In den europäischen Ländern ist eine Zusammenarbeit mit bestehenden Registern geplant. Eine direkte Rekrutierung von Patienten in das RESTORE Register ist für Deutschland aktuell nicht vorgesehen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen, ist eine internationale Zusammenarbeit der verschiedenen Register aus wissenschaftlichen Gründen in Zukunft vermutlich sinnvoll. Die Art der Zusammenarbeit wurde in den letzten Monaten in bilateralen Gesprächen konkretisiert. Es ist nicht vorgesehen, dass SMARtCARE Daten exportiert und in das RESTORE Register importiert werden. Vielmehr ist es denkbar, Daten aus den beiden und ggf. anderen Registern zu exportieren und gesammelt zu analysieren. Dafür ist aber jeweils ein Projektplan mit einem SAP erforderlich, der vorab von dem SMARtCARE Lenkungsgremium genehmigt werden muss.

- Keine Aktualisierung der Antwort notwendig
oder

Es haben sich im Vergleich zur letzten Beantwortung dieser Frage folgende Angaben geändert:

Anhang C Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktuelle Patientenzahlen

Tabelle 16: Anzahl der aktuell im SMArtCARE-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten entsprechend den Fragestellungen der AbD

Alter: 2 Monate oder älter			
Präsymptomatische Patientinnen und Patienten, 1–3 SMN2-Kopien	Präsymptomatische Patientinnen und Patienten, 4 SMN2-Kopien	Symptomatische Patientinnen und Patienten, SMA Typ 1 oder Typ 2	Symptomatische Patientinnen und Patienten, SMA Typ 3
Nusinersen: 26	Nusinersen: 5 BSC: 5	Nusinersen: 601	Nusinersen: 289 BSC: 17
AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; BSC: Best supportive Care; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron			

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register SMARtCARE auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	SMARtCARE
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und –Terminologien (z. B. MedDRA)	ja
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja, jedoch keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
6	Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja, mit Einschränkung (keine Dosisabfrage für Nusinersen)
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	unklar
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja (konsekutiver Einschluss)

Nr.	Qualitätskriterium	SMartCARE
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	durch Vorgaben angestrebt
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	durch Vorgaben angestrebt
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung, source data verification ab 2022
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	geplant ab 2022
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	geplant ab 2022
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail - Dokumentation und Attributierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	angestrebt
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	ja

Anhang E Studien mit Nusinersen

Tabelle 17: Charakterisierung der gegenüber A20-61 neu identifizierten Datenerhebungen zu Nusinersen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a	Potenzielle Vergleichsdaten für AbD
NCT04159987	offen, 1-armig	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit 5q SMA (homozygote Gendeletion oder Mutation oder gemischte Heterozygotie) Typ II (Symptombeginn im Alter von > 6 Monate, Fähigkeit frei zu sitzen, aber nie zu laufen), die im Rollstuhl sitzen	geplant N = 20	Screening: k. A. Behandlung: Nusinersen intrathekal Beobachtung: bis zu 27 Monate	Not yet recruiting (12.11.2019) multizentrisch 11/2019–laufend	Motor Function Measure-32 [Baseline, Monat 1, 3, 7, 15 und 27]	Potenziell relevant
k. A.: keine Angabe; SMA: spinale Muskelatrophie; N: Anzahl geplanter Patientinnen und Patienten							



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-120-z Risdiplam

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Risdiplam [spinale Muskelatrophie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Nusinersen: Beschluss vom 20. Mai 2021
- Risdiplam: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Onasemnogen-Abeparvovec: Beschluss vom 4. November 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risdiplam M09AX10 Evrysdi	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens
Nusinersen M09AX07 Spinraza	Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie
Onasemnogen- Abepravovec M09AX Zolgensma	Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-120z (Risdiplam)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	13
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Referenzen	31

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOP	
INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCGRs	magnetically controlled growing rods surgery
MM	motor milestones
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	survival of motor neuron
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation spinale Muskelatrophie durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 271 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Wadman RI et al., 2020 [7].

Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.

Fragestellung

To evaluate if drug treatment is able to slow or arrest the disease progression of SMA types II and III, and to assess if such therapy can be given safely.

Methodik

Population:

- Children or adults with SMA types II and III

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo (or sham) treatment, with no restrictions on the route of administration

Endpunkte:

- change in disability score within one year after the onset of treatment, change in muscle strength, ability to stand or walk, change in quality of life, time from the start of treatment until death or full-time ventilation and adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018. In October 2018, we also searched two trials registries to identify unpublished trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 randomised, placebo-controlled trials with 717 participants. We added four of the trials at this update
- The trials investigated creatine (Wong 2007, 55 participants), gabapentin (Miller 2001, 84 participants), hydroxyurea (Chen 2010, 57 participants), nusinersen (Mercuri 2019 [CHERISH], 126 participants), olesoxime (Bertini 2017, 165 participants), phenylbutyrate (Mercuri 2017, 107 participants), somatotropin (Kirschner 2014, 20 participants),

thyrotropin-releasing hormone (TRH) (Tzeng 2000, nine participants), valproic acid (Swoboda 2010, 33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (Kissel 2014, 61 participants). Treatment duration was from three to 24 months

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bertini 2017	+	+	+	+	?	-	-
Chen 2010	?	?	+	+	+	-	+
Kirschner 2014	+	+	+	+	-	-	?
Kissel 2014	?	?	?	?	?	+	-
Mercuri 2007	+	+	+	+	-	+	+
Mercuri 2018 (CHERISH)	+	+	+	+	+	+	?
Miller 2001	+	?	+	+	-	?	+
Swoboda 2010	+	+	+	+	-	+	?
Tzeng 2000	?	-	+	+	+	-	+
Wong 2007	?	?	+	+	?	+	?

Ergebnisse:

Summary of findings 4. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for children with SMA type II						
Patient or population: children with SMA type II						
Setting: hospital visits (24 hours' observation at trial site after first procedure, 6 hours' observation after subsequent injections)						
Intervention: intrathecal injected nusinersen						
Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Change in disability score assessed with: HFMS Score: 0-66 Follow-up: mean 15 months	The mean change in HFMS in the control group was -1.9 points	The mean change in HFMS in the nusinersen-treated group was 5.9 points higher than in the sham procedure group (3.7 higher to 8.1 higher)	MD 5.9 (3.7 to 8.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	
Change in disability score (3 point-change) assessed with: HFMS Follow-up: mean 15 months	262 per 1000	471 per 1000 (259 to 812)	RR 1.8 (0.99 to 3.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	11/42 participants in the sham-controlled group showed a 3-point change on the HFMS. 48/84 participants in the nusinersen group showed a 3-point change on the HFMS.
Change in muscle strength	Not measured					
Acquiring the ability to stand or walk assessed with: WHO Motor Milestone criteria Follow-up: 15 months	Acquiring the ability to stand	1/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to stand alone.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to stand alone.	RR 0.5 (0.03 to 7.80)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
	Acquiring the ability to walk	0/42 children in the sham-controlled group acquired the ability to walk with assistance.	1/84 children treated with nusinersen acquired the ability to walk with assistance.	RR 1.5 (0.06 to 36.1)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Low ^b
Change in quality of life	Not measured					
Change in pulmonary function	Not measured					
Time from beginning of treatment until death or full-time ventilation	Not measured					
Adverse events related to treatment Follow-up: mean 15 months	1000 per 1000	900 per 1000	RR 0.9 (0.9 to 1.0)	126 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	78/84 (93%) participants treated with nusinersen experienced an adverse event, while 42/42 (100%) participants treated in the sham-controlled group had any adverse event. Adverse events were systematically, prospectively collected at every study visit. Adverse events included proteinuria, hyponatraemia, transient low platelet counts, vasculitis, pyrexia, headache, vomiting, back pain and epistaxis.

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; HFMS: Hammersmith Functional Motor Measure Expanded; MD: mean difference; MHFMS: Modified Hammersmith Functional Motor Scale; MMT: manual muscle testing; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy; WHO: World Health Organization.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^a Downgraded one level for imprecision because of the small sample size.

^b Downgraded two levels for imprecision because of small sample size, low event rate and wide CI.

^c Downgraded one level for imprecision because the small sample size is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- Based on moderate-certainty evidence from two studies the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:

- creatine (median change 1 higher, 95% confidence interval (CI) –1 to 2; on the Gross Motor Function Measure (GMFM), scale 0 to 264; n = 40); and combination therapy with valproic acid and carnitine (mean difference (MD) 0.64, 95% CI –1.1 to 2.38; on the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), scale 0 to 40; n = 61).
- Based on low-certainty evidence from other single studies, the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - gabapentin (median change 0 in the gabapentin group and –2 in the placebo group on the SMA Functional Rating Scale (SMAFRS), scale 0 to 50; n = 66); hydroxyurea (MD –1.88, 95% CI –3.89 to 0.13 on the GMFM, scale 0 to 264; n = 57), phenylbutyrate (MD –0.13, 95% CI –0.84 to 0.58 on the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) scale 0 to 40; n = 90) and monotherapy of valproic acid (MD 0.06, 95% CI –1.32 to 1.44 on SMAFRS, scale 0 to 50; n = 31).
- Very low-certainty evidence suggested that the following interventions had little or no effect on motor function:
 - olesoxime (MD 2, 95% – 0.25 to 4.25 on the Motor Function Measure (MFM) D1 + D2, scale 0 to 75; n = 160) and somatotropin (median change at 3 months 0.25 higher, 95% CI –1 to 2.5 on the HFMSE, scale 0 to 66; n = 19). One small TRH trial did not report effects on motor function and the certainty of evidence for other outcomes from this trial were low or very low.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Nusinersen improves motor function in SMA type II, based on moderate-certainty evidence.

Creatine, gabapentin, hydroxyurea, phenylbutyrate, valproic acid and the combination of valproic acid and ALC probably have no clinically important effect on motor function in SMA types II or III (or both) based on low-certainty evidence, and olesoxime and somatotropin may also have little to no clinically important effect but evidence was of very low-certainty. One trial of TRH did not measure motor function.

Wadman RI et al., 2019 [6].

Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of any drug therapy designed to slow or arrest progression of spinal muscular atrophy (SMA) type I.

Methodik

Population:

- Children with SMA type I

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo, with no restrictions on the route of administration.

Endpunkte:

- age at death or full-time ventilation, acquisition of motor milestones, i.e. head control, rolling, sitting or standing, motor milestone response on disability scores within one year after the onset of treatment, and adverse events and serious adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs: one trial of intrathecal nusinersen in comparison to a sham (control) procedure in 121 randomised infants with SMA type I (Finkel 2017 [ENDEAR]), which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I (Russman 2003).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Finkel 2017 (ENDEAR)	+	+	+	+	+	+	?
Russman 2003	+	?	?	?	+	+	+

Ergebnisse:

Summary of findings for the main comparison. Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies

Intrathecal injected nusinersen compared to sham procedure for infants with SMA and 2 SMN2 copies						
Patient or population: infants with SMA and 2 SMN2 copies Setting: in-hospital treatment for outpatient clinic Intervention: intrathecal injected nusinersen Comparison: sham procedure						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sham procedure	Risk with intrathecal injected nusinersen				
Time from birth until death or full-time ventilation^a Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	Study population		RR 0.53 (0.32 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^b	This represents a 47% lower risk of death or full-time ventilation with nusinersen than with the sham procedure
	68 per 100	46 per 100 (31 to 64)				
Acquisition of head control within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	16 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved head control	RR 16.95 (1.04 to 274.84)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
	0 of 37 participants	6 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to sit independently				
Acquisition of the ability to sit within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants	6 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to sit independently	RR 6.68 (0.39 to 115.38)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
	0 of 37 participants in the sham procedure group	1 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to stand				
Acquisition of the ability to stand within one year after the onset of treatment Follow-up: range 6 months to 13 months ^c	0 of 37 participants in the sham procedure group	1 of 73 participants in the nusinersen-treated group achieved the ability to stand	RR 1.54 (0.06 to 36.92)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
	0 of 37 participants in the nusinersen-treated group showed a motor milestone response on the HINE-2					
Change in motor disability score - response on HINE-2 within one year after the onset of treatment ^e Follow-up: range 6 months to 13 months	0 of 37 participants in the sham procedure group	37 of 73 participants in the nusinersen-treated group showed a motor milestone response on the HINE-2	RR 38.51 (2.43 to 610.14)	110 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^d	
	976 per 1000	966 per 1000 (898 to 1000)				
Adverse events attributable to treatment Measured as adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population		RR 0.99 (0.92 to 1.05)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including bleeding risk from thrombocytopenia, renal toxicity, hyponatraemia, reduced growth, rash and possible (cerebral) vasculitis, hepatotoxicity, QTc interval prolongation on electrocardiogram, aspiration, infections, gastrointestinal problems
	805 per 1000	563 per 1000 (443 to 716)				
Severe adverse events attributable to treatment Measured as severe adverse events (all) Follow-up: range 6 months to 13 months	Study population		RR 0.70 (0.55 to 0.89)	121 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^f	Including respiratory problems, cardiorespiratory arrest, death, brain injury, hypoxic ischaemic encephalopathy
	805 per 1000	563 per 1000 (443 to 716)				

*The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CHOP INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; SMA: spinal muscular atrophy

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDefined as a requirement for 16 hours of ventilation per day regardless of whether via tracheostomy, tube or mask.

^bWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). A slight baseline imbalance meant that children in the nusinersen-treated group had an earlier onset and were more severely affected by respiratory and bulbar problems. This baseline imbalance in factors related to respiratory decline would tend to favour the control intervention for this outcome. Although the effect of nusinersen is large, there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size.

^cBased on the final analysis. An interim analysis of motor milestones (HINE-2) was performed on all participants who had a day 183 visit. The study was then stopped for significant benefit from nusinersen. Final analysis was performed on data including participants fulfilling at least six months of trial enrolment.

^dWe downgraded the certainty of the evidence once for risk of bias and imprecision (not sufficient to downgrade once for each). There was slight baseline imbalance and there is some degree of uncertainty in the effect estimate arising from imprecision in a single study of this size. We did not downgrade the motor milestone outcome results further for imprecision, in spite of wide CI. The absence of events in the control group is consistent with the natural history of SMA type 1 and a response represents a large treatment effect.

^eResponse was defined according to scores on the HINE-2, which assesses the development of motor function through the achievement of motor milestones; in this trial, the scores accounted for 7 of the 8 motor milestone categories, excluding voluntary grasp. Infants were considered to have a motor milestone response if they met the following two criteria: improvement in at least one category (i.e. an increase in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking of ≥ 1 point, an increase in the score for kicking of ≥ 2 points, or achievement of the maximal score for kicking) and more categories with improvement than categories with worsening (i.e. a decrease was defined as ≥ 1 point decrease in the score for head control, rolling, sitting, crawling, standing, or walking and a decrease in the score for kicking was defined as a decrease of ≥ 2 points).

^fWe downgraded one level for imprecision because the small sample size and shortened study duration mean that the study is unlikely to have captured uncommon adverse events.

- The RCT of intrathecally-injected nusinersen was stopped early for efficacy (based on a predefined Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) response). At the interim analyses after 183 days of treatment, 41% (21/51) of

nusinersen-treated infants showed a predefined improvement on HINE-2, compared to 0% (0/27) of participants in the control group. This trial was largely at low risk of bias.

- Final analyses (ranging from 6 months to 13 months of treatment), showed that fewer participants died or required full-time ventilation (defined as more than 16 hours daily for 21 days or more) in the nusinersen-treated group than the control group (hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.89; N = 121; a 47% lower risk; moderate-certainty evidence). A proportion of infants in the nusinersen group and none of 37 infants in the control group achieved motor milestones: 37/73 nusinersen-treated infants (51%) achieved a motor milestone response on HINE-2 (risk ratio (RR) 38.51, 95% CI 2.43 to 610.14; N = 110; moderate-certainty evidence); 16/73 achieved head control (RR 16.95, 95% CI 1.04 to 274.84; moderate-certainty evidence); 6/73 achieved independent sitting (RR 6.68, 95% CI 0.39 to 115.38; moderate-certainty evidence); 7/73 achieved rolling over (RR 7.70, 95% CI 0.45 to 131.29); and 1/73 achieved standing (RR 1.54, 95% CI 0.06 to 36.92; moderate-certainty evidence). Seventy-one per cent of nusinersen-treated infants versus 3% of infants in the control group were responders on the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) measure of motor disability (RR 26.36, 95% CI 3.79 to 183.18; N = 110; moderate-certainty evidence).
- Adverse events and serious adverse events occurred in the majority of infants but were no more frequent in the nusinersen-treated group than the control group (RR 0.99, 95% CI 0.92 to 1.05 and RR 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89, respectively; N = 121; moderate-certainty evidence).
- In the riluzole trial, three of seven children treated with riluzole were still alive at the ages of 30, 48, and 64 months, whereas all three children in the placebo group died. None of the children in the riluzole or placebo group developed the ability to sit, which was the only milestone reported. There were no adverse effects. The certainty of the evidence for all measured outcomes from this study was very low, because the study was too small to detect or rule out an effect, and had serious limitations, including baseline differences. This trial was stopped prematurely because the pharmaceutical company withdrew funding.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the very limited evidence currently available regarding drug treatments for SMA type 1, intrathecal nusinersen probably prolongs ventilation-free and overall survival in infants with SMA type I. It is also probable that a greater proportion of infants treated with nusinersen than with a sham procedure achieve motor milestones and can be classed as responders to treatment on clinical assessments (HINE-2 and CHOP INTEND). The proportion of children experiencing adverse events and serious adverse events on nusinersen is no higher with nusinersen treatment than with a sham procedure, based on evidence of moderate certainty. It is uncertain whether riluzole has any effect in patients with SMA type I, based on the limited available evidence. Future trials could provide more high-certainty, longer-term evidence to

confirm this result, or focus on comparing new treatments to nusinersen or evaluate them as an add-on therapy to nusinersen.

3.2 Systematische Reviews

Abbas KS et al., 2022 [1]. Siehe auch Meylemans A et al. 2019 [5].

The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

To assess the beneficial and adverse effects of nusinersen, a promising intervention for SMA, we conducted a systematic search and meta-analysis of the published randomized control trials (RCTs) of nusinersen for SMA.

Methodik

Population:

- patients with SMA

Intervention:

- CDR132I or nusinersen

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- motor milestone response, based on the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) score
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- searched PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central, and Clinicaltrials.gov from inception to 22 July 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three articles met the criteria for our study (Acsadi et al. 2021, Finkel et al. 2017, Mercuri et al. 2018) No additional articles were included manually.
- The three included RCTs were double-blinded. Two RCTs, the ENDEAR [13] and CHERISH [24] trials, were phase 3 and global, and the third one, the EMBRACE trial [12], was phase 2 and performed in the United States of America (USA) and Germany [12].

Charakteristika der Population:

- total number of participants was 274, including 178 patients in the nusinersen group and 96 patients in the control group. Females represented 51.8% of the total participants.
- One phase 3 study included only infantile-onset SMA, and the other phase 3 study included only later-onset SMA. The phase 2 study included both types.

- The median age at symptom onset ranged from 5.3 to 33.6 months, with the median age of SMA diagnosis ranging from 10.6 to 56.8 months.

Qualität der Studien:

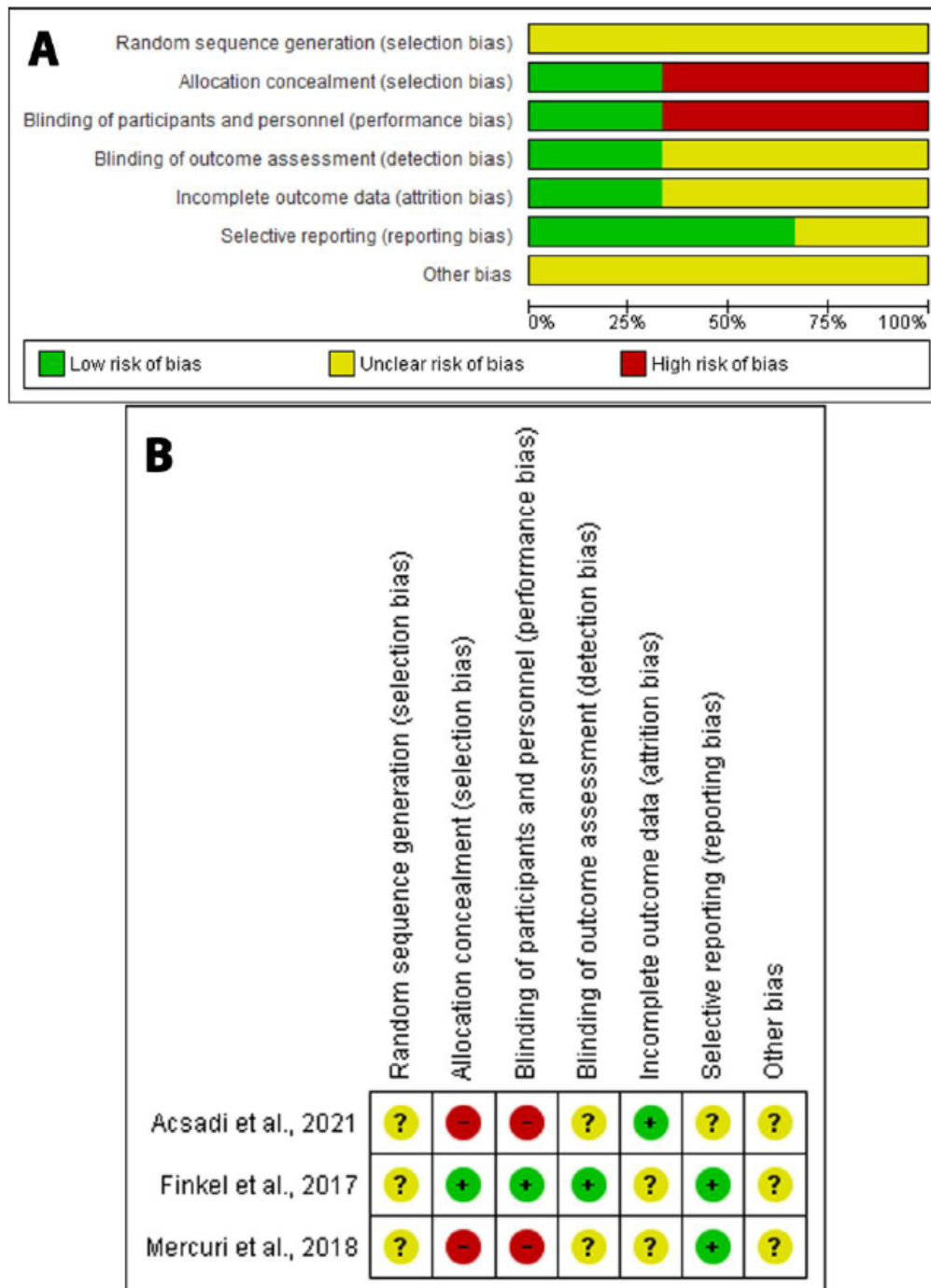


Abbildung 1: RoB der eingeschlossenen Studien

Studienergebnisse:

- Motor milestone response und HINE-2
 - The two RCTs with data for an analysis of the motor milestone response and HINE-2 score [12,13] showed a significant risk difference (RD) in the motor milestone

response (RD: 0.51; 95% CI: 0.39, 0.62; $p < 0.00001$) and improvement in HINE-2 score (RD: 0.26; 95% CI: 0.12, 0.40; $p < 0.0003$) in the nusinersen group compared to control group (Figure 3).

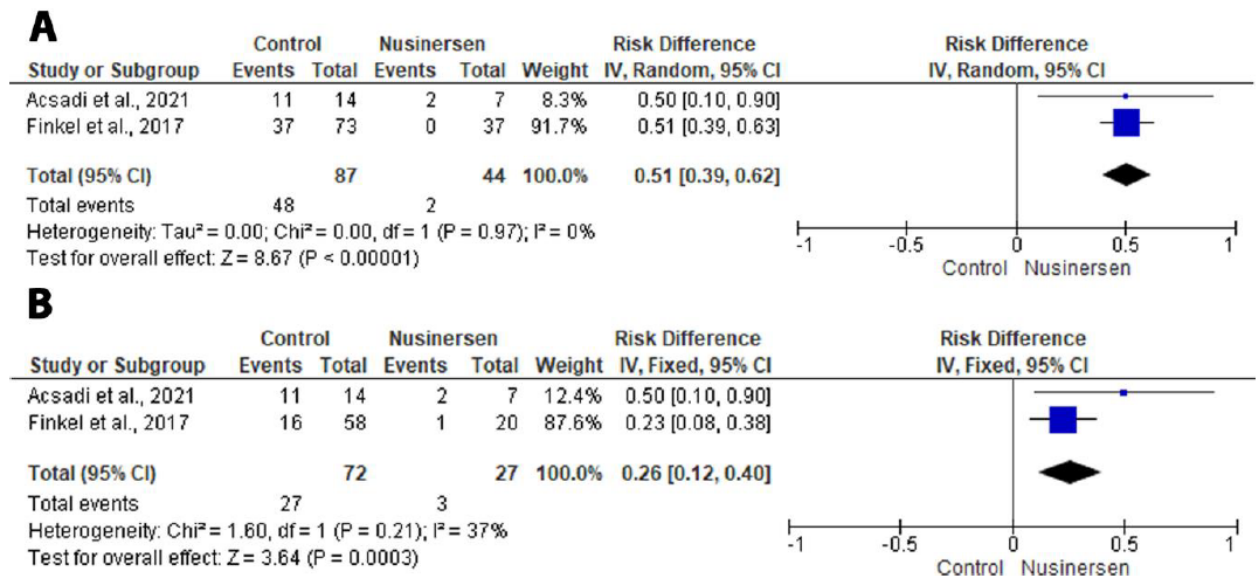


Figure 3. Forest plot of the primary outcomes. (A) Forest plot of the motor milestone response. (B) Forest plot of the improvement in HINE-2 score [20].

- Adverse Events
 - There were significant decreases in severe adverse events (RR: 0.72; 95% CI: 0.57, 0.92; $p = 0.007$) and in any adverse event leading to treatment discontinuation (RR: 0.40; 95% CI: 0.22, 0.74; $p = 0.004$). An insignificant result was found for any adverse effects (RR: 0.93; 95% CI: 0.97, 1.01; $p = 0.14$) and serious adverse effects (RR: 0.81; 95% CI: 0.60, 1.07; $p = 0.14$) (Figure 4). The most common adverse effects included pyrexia, vomiting, constipation, cough, upper respiratory-tract infection, and pneumonia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review provides evidence that nusinersen treatment was effective in the treatment of infants with SMA and was associated with fewer severe adverse events when compared to the control group. Additional well-designed RCTs with identical inclusion and exclusion criteria and assessment measures and longer follow-up periods by multiple investigators in diverse locations are needed before a definitive systematic review and meta-analysis can be conducted. However, the initial results for the safety and efficacy of Nusinersen are promising.

Meylemans A et al., 2019 [5].

Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review

Fragestellung

We wanted to verify the current evidence of efficacy concerning improvements in motor function, achieving motor milestones (MM) and survival of intrathecal administration of nusinersen in SMA patients versus standard medical care.

Methodik

Population:

- SMA patients

Intervention:

- Intrathecal nusinersen

Komparator:

- standard medical care

Endpunkte:

- improvements in motor function, achieving MM, survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CENTRAL search on December 21 2018, respectively, via PubMed
- In order to update our search, a second search was performed on April 22, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was appraised according to the classification levels of evidence using the Evidence-Based Guideline Development (EBRO) classification of the Dutch Cochrane Centre. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix. Grade of recommendation was based on the Oxford 2009 criteria, and quality was interpreted using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) discriminatory instrument.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, four studies remained, of which two had more than 120 subjects, both two phase-3 randomized controlled trials (RCTs) and two studies of 20–28 subjects, a phase-2 open-label clinical trial and a phase-1 open-label clinical trial.

Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL — is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested the clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 15 months in patients with later-onset SMA. Only patients with documented SMN1 mutations with onset of symptoms above the age of 6 months old, age 2–12 years old at screening, who could sit independently but had never reached the ability to walk independently and Hammersmith Functional

Motor Scale-Expanded (HFMSE) ranging 10–54, were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive a dose of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure four times over 15 months. A total of 126 patients were randomized, 84 in the intervention group, 42 in the control group.

- ENDEAR TRIAL — is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 13 months in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA and SMN2 copy number of 2 with onset of symptoms after 1 week, but before 6 months and age less than 7 months at screening were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive an equivalent dose (EqD) of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure six times. A total of 121 patients were randomized, 80 in the intervention group, 41 in the control group.
- Finkel et al. TRIAL — is a multicenter open-label, dose-escalation phase-2 trial that tested the clinical efficacy of multiple doses of nusinersen (6 mg and 12 mg dose equivalents), safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA with onset of symptoms between 3 weeks and 6 months were included. Twenty patients were selected.
- Chiriboga et al. (2016) TRIAL — is a multicenter open-label ascending single-dose phase-1 trial that tested the preliminary clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with later-onset SMA. Data included in the report are baseline evaluations for a follow-up study. Only patients with genetic documentation of SMA with age at screening between 2 and 14 years old were included. Twenty-eight patients were selected. Nusinersen 1 mg, 3 mg and 6 mg was administered to six patients each time, and ten patients received nusinersen 9 mg.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Mercuri et al., 2018	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2017	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2016	-	-	-	-	+	+
Chiriboga et al., 2016	-	-	-	-	+	+

Ergebnisse:

Motor function and motor milestones

- **CHERISH**
 - significant between-group difference favoring nusinersen (least-squares mean difference in change 5.9 points; 95% confidence interval (CI) 3.7–8.1; $P < 0.001$).
 - significant difference in the proportion of subjects who achieved a 3-point or greater increase from baseline in HFMSE. More than half of the patients in the treatment group had a clinically meaningful increase in HFMSE score of at least three points with greatest improvements in younger children and those who received treatment early.
 - There was a non-significant difference in the achievement of new World Health Organization (WHO) MM (II, moderate).
- **ENDEAR**
 - significantly higher percentage of infants in the nusinersen group had a MM response (41% vs. 0%, $P < 0.001$) (I, high)
 - one secondary endpoint significantly favoured nusinersen, namely response on Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOPINTEND) score (71% vs. 3%, $P < 0.001$) (I, moderate).
- **Finkel et al.**
 - significant change in HINE-2 score for both cohorts combined and in the 12 mg group was described, $P = 0.0002$ and $P < 0.0001$, respectively (III, very low).

- CHOP-INTEND score showed a mean increase of 11.5 points (III, very low).
- Chiriboga et al.
 - significant improvement in HFMSE in the 9 mg group at 85 days and at 9–14 months was noticed with mean increase in HFMSE + 3.1 points or + 17.6% ($P = 0.016$) and + 5.8 points or + 32.8% ($P = 0.008$) (IV, very low).

Survival

- ENDEAR
 - ‘event-free survival’ was significantly better for the intervention group [61% vs. 32%; Hazard Ratio 0.53 (95% CI) 0.32–0.89; $P = 0.005$] (I, moderate). This was most pronounced among infants with a disease duration at screening no longer than the median duration of 13.1 weeks, and a significantly lower percentage of infants in the treatment group had died.
 - The secondary endpoint ‘survival’ was also significantly favoring nusinersen [84% vs. 61%; Hazard ratio 0.37 (95% CI) 0.18–0.77; $P = 0.004$] (I, moderate).
 - The secondary endpoint ‘permanent ventilation’ was not significantly different among patients treated with nusinersen and the control group (I, moderate).

Safety

- None of the RCTs reported new safety concerns. They were similar in the treatment and control group. The majority of AEs were deemed unlikely or not related to study treatment and could be explained by another cause such as SMA or concomitant therapy for another disorder.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Because of heterogeneity in design, population and outcome measures, no meta-analysis could be performed.

Although several statements are level I recommendations, we think these findings should be scrutinized. Both RCTs were terminated early because the primary endpoint at the pre-specified interim analysis was reached and found statistically significant. A multiple-imputation method to account for missing data was used and included 54 (35:19) patients in the CHERISH trial. In the CHERISH trial, a sample size of 117 patients was estimated to give the trial at least 90% power to detect a mean difference of three points in HFMSE score. In the final analysis, complete observational data were available for 100 patients. The data imputation method was used to include 126 patients in total. Because of the lack of observational data, the real effect size of treatment is unclear.

Based on statistical considerations, significance of the primary endpoints was not evaluated in the final analysis in both trials, and using a hierarchical strategy no significance analyses were performed on all secondary endpoints. Because of strict inclusion criteria, the investigated population might be younger and more homogenous and therefore not representative for the overall group of SMA patients. Limitations of the non-RCTs are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up.

There is level I evidence for recommendation of intrathecal nusinersen 12 mg or 12 mg EqD in patients with early- and later-onset SMA to obtain improvement in motor function and to develop MM. There is also level I evidence that this treatment prolongs event-free survival and survival in patients with SMA type 1. We suggest that nusinersen should be administered in patients with early- and later onset SMA as early as diagnosis is sure. Currently, there is insufficient evidence of efficacy in SMA types 3 and 4, or start of treatment in adults. The clinical spectrum of patients with SMA is also broader than that of the included patients in the studies. Therefore, there is need for studies with broader inclusion criteria to cover the more heterogeneous population, also including more different SMA types and age categories, including adults.

Treatment with intrathecal nusinersen in patients with early- and later-onset SMA results in significant and clinically meaningful improvement in motor function (I, high in SMA type 1, moderate in later-onset SMA)—but does not restore age-appropriate function—with better improvement if started earlier in disease course and results in prolonged event-free survival and survival in patients with SMA type 1 (I, moderate). Intrathecal nusinersen has an acceptable safety and tolerability profile. Further trials regarding long-term effects and safety aspects as well as trials including broader SMA and age categories are required and ongoing.

3.3 Leitlinien

Mercuri E et al., 2018 [4].

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [2].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

Fragestellung

Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management; and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, der professionelle Hintergrund ist jedoch nicht für jedes Mitglied angegeben. An jeder Gruppe sollte eine betroffene Person bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Eine betroffene Person nahm am internationalen Workshop teil.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht dargelegt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden den pharmazeutischen Unternehmen zum Review und zur Kommentierung vorgelegt, die derzeit an Arzneimitteln für die Erkrankung arbeiten. Es ist nicht beschrieben, wie mit diesen Kommentaren umgegangen wurde.

- Keine Angaben bezüglich einer systematischen Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz. Es wurden für die Fragestellungen der einzelnen Arbeitsgruppen Literaturrecherchen vorgenommen, es sind aber keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte. Für die Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.
- Es wurden Delphi-Gruppen durchgeführt. Wie die Konsensusprozesse genau durchgeführt wurden ist nicht angegeben. Es wurde ein externes Begutachtungsverfahren durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt, ob weitere Reviews durchgeführt wurden ist unklar.
- Empfehlungen werden im Text gegeben. Einige Empfehlungen werden mit Empfehlungsstärken angegeben. Es gibt unterschiedliche Empfehlungsstärken, es ist aber nicht dokumentiert, wie diese zustande kamen. Die zugrundeliegende Evidenz ist zum Teil aber nicht immer im Text dargestellt.
- Keine Angaben über Aktualisierungen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

GoR

- In den Evidenztabelle ist der Empfehlungsgrad angegeben mit strong, moderate, divided oder lack of consensus, es ist aber nicht dargelegt, wie die Bewertungen definiert sind und wie sie zustande kamen.

LoE

- Für einige Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well-designed, randomized controlled trials or diagnostic studies on relevant populations	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case control and cohort design)	Option	No Recommendation
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation	Recommendation

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht keiner S3 Leitlinie und wurde aus Mangel an höherwertiger Evidenz aufgenommen.
- Patient*innen werden je nach funktionalem Status in nonsitter, sitter und walker unterteilt.
- Update einer Konsensus-Leitlinie von 2007.

Empfehlungen

Orthopedic care: assessment and intervention

Topic	Aggregate Evidence Quality	Expert Opinion Consensus	Degree of impact	Recommendation
Orthotic management of scoliosis skeletally immature patients	D	Divided	High	Orthotic management may be considered for major curve with Cobb angle 15-30° Majority of respondents recommend orthotic management for moderate spinal deformity where major curve Cobb angle >30-50°
Growth-friendly instrumentation for scoliosis treatment skeletally immature patients (< 10years)	D	Strong	High	Growth-friendly, non-fusion, posterior spine instrumentation should be implemented in skeletally immature patients (<10yrs) with severe spinal deformity major curve Cobb angle ≥ 50°
Posterior spinal fusion for treating scoliosis in skeletally mature patients	D	Strong	High	Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle ≥ 50°
Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation	D	Strong	High	Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age
Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis	D	Strong	High	Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation
Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion	D	Strong	High	Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion
Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis	D	Strong	High	The advantage of MCGRs is the decrease in repetitive surgeries; therefore MCGRs should be used as an alternative to traditional growing rods.
Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a	D	Strong	High	Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis.

patient has reached skeletal maturity?

Pulmonary care recommendations

Non-sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is suspicion for asthma. Nebulized mucolytics, 3% or 7% hypertonic saline or dornase- α (Pulmozyme®) should not be used long-term as there is no evidence to support its use. Furthermore, if 3% or 7% saline is used beyond the therapeutic need it can thin secretions of normal viscosity thereby increasing secretion burden. Glycopyrrolate should be used with caution to treat hypersalivation with great care to adjust the dose to attain the proper effect, and avoid over drying of secretions, which may contribute to the development of mucus plugs. There was no consensus for the injection of botulinum toxin into the salivary glands or other methods to reduce production of oral secretions. Palivizumab should be given during RSV season as determined by regional RSV activity through the first 24 months of life, and influenza vaccination should be administered annually after 6 months of age. Gastroesophageal reflux should be searched for and treated when present.

Sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is high suspicion for asthma or a clear clinical improvement after administration. Nebulized mucolytics should not be used long term. Annual influenza and pneumococcal immunizations should be administered per standard pediatric recommendations for patients with chronic neuromuscular conditions.

Medication, supplements and immunizations

Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine [36,37]. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies [38,39].

Despite the lack of evidence from randomized placebo-controlled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients. Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient. These are discussed in the sections dedicated to bone health and nutrition. Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended.

At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA [3,40,41], received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries. While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to

provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.

Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motor function in patients with SMA [42]. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising preliminary results [43] and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), 2020 [3].

GNP, DGN, GfH, DGSPJ, DGKJ, DGM

Spinale Muskelatrophie (SMA): Diagnostik und Therapie; S1-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Erstellen eines systematischen Leitfadens unter Berücksichtigung des klinischen Phänotyps, Verlaufsspektrum und -dynamik und der Alltagsbeeinträchtigung als Grundlage für die Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung von Patienten mit einer 5q-SMA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, sowie die Zugehörigkeit zur Fachgesellschaft angegeben, Beteiligung von Patientenvertretung nicht beschrieben;
- Keine Angaben zu Interessenkonflikten der beteiligten Mitglieder beschrieben, finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Literaturrecherche ohne beschriebenen Suchzeitraum; keine Angaben bezüglich Auswahl und Bewertung der Evidenz; es sind keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte
- Konsensfindung unter mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten beschrieben; externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen werden im Text ohne Angabe von Empfehlungsgraden einschließlich des Verweises auf die zugrundeliegende Literatur gegeben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update geplant 12/2025.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche erfolgte unter Verwendung der einschlägigen Literaturdatenbanken PubMed, Embase, Cochrane Library, DIMDI-Recherche.
- K. A. zum Suchzeitraum und zur Systematik der Recherche

LoE/GoR

- Keine; Empfehlungen sind im Fließtext wiedergegeben

Sonstige methodische Hinweise

- **Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, sowie der Abbildung des deutschen Versorgungskontextes, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.**
- Patient*innen werden entsprechend der revidierten Klassifikation 2020 je nach funktionalem Status in Non-Sitter, Sitter und Walker unterteilt.

Empfehlungen

4 Multidisziplinäres Management

Das multidisziplinäre Management erfordert idealerweise eine SMA-spezifische Expertise im jeweiligen Teilbereich, sollte daher sofern möglich in einem SMA-erfahrenen Zentrum erfolgen. Die Empfehlungen zum standard of care sind bereits für den pädiatrischen und Erwachsenenbereich ausführlich publiziert (2, 3).

5 Medikamentöse Therapie

5.1 Antisense Oligonukleotide – Nusinersen

- Seit Juni 2017 zugelassene Therapie ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorische Funktion[...]
- Die intrathekale Applikation sollte in einem neuromuskulären Zentrum mit Expertise in der Behandlung von SMA-Patienten durchgeführt werden:
 1. um Patienten mit respiratorischer Insuffizienz sicher behandeln zu können
 2. Die Ärzte sollten in der Durchführung einer Lumbalpunktion auch unter schwierigen Bedingungen erfahren sein.
- Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann eine technische Herausforderung sein (39).
- Eine systemische Analgosedierung ist bei pädiatrischen Patienten in der Mehrzahl erforderlich, bei erwachsenen Patienten in aller Regel nicht notwendig. Eine lokale Infiltrationsanästhesie an der geplanten Punktionsstelle ist in Einzelfällen zu erwägen (40)[...]
- Kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion, der Erfolg hängt nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab (42, 43).
- Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnen Therapie möglich (44).
- Die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene ist limitiert (45). Eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion über die Erwartung einer Erkrankungsstabilisierung ist möglich (46). Das Patientenalter bei erwachsenen Patienten bei Therapiebeginn ist hierbei kein relevanter prognostischer Faktor.

5.2 SMN1 Gensatztherapie - Onasemnogene Apeparvovec

Seit Juni 2020 in Europa bedingte Zulassung der Gensatztherapie Onasemnogen abeparvovec für Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation des SMN1 Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA 1 unabhängig von der Kopienzahl des SMN2 Gens, oder bei SMA-Patienten mit einer Mutation des SMN1 Gens mit bis zu 3 SMN2 Kopien unabhängig vom SMA Typ verabreicht werden. Eine Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt.

- In der Fachinformation von Onasemnogen abeparvovec ist ein Warnhinweis über fehlende Daten zu Obergrenze Alter (>2 J.) und Gewicht (>13,5 kg) gegeben[...]
- Onasemnogene Apeparvovec ist nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörperkonzentration <1:50 wirksam. Eine AAV9-Antikörperbestimmung ist vor Therapiebeginn erforderlich.
- Kontrollierten klinischen Studien bei Säuglingen und Kindern zeigten Verbesserungen der motorischen Funktion. Der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen

Erkenntnissen vom Zeitpunkt der Behandlung und vom Krankheitsstadium ab (47). Eine altersgerechte motorische Entwicklung ist allenfalls bei einer präsymptomatisch begonnenen Therapie möglich (50).

- Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und Verlaufsdokumentation erfolgen.

5.3 RG7916 Risdiplam

Anmerkung FB Med: Hinweis in LL veraltet (Stand 06/2022)

(Risdiplam erhielt die Orphan Designation (EU/3/19/2145) und PRIME Status für SMA, im November 2019 akzeptierte die FDA die „New Drug Application“ (NDA), basierend auf den Daten der klinischen Studien. Am 13. August 2020 wurde Risdiplam unter dem Handelsnamen Evrysdi von der FDA für alle SMA-Patienten zugelassen. Aktuell wird weltweit bis zur Zulassung ein Compassionate Use Programm (CUP) für SMA 1 Patienten angeboten, sofern sich keine Änderungen in der Nutzen/Risikoeinschätzung ergeben. Ein Härtefallprogramm für SMA 2 Patienten wurde vom BfArM im August 2020 genehmigt.)

5.4. Kombinationstherapien: SMN-abhängige Therapien

Bislang liegen keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien vor.

In der USA werden allerdings bereits zahlreiche Patienten, die Onasemnogen abeparvovec entweder im Rahmen der klinischen Studien oder auch kommerziell erhalten haben, weiter mit Nusinersen behandelt; hier bleibt mangels einer klinischen Studie anhand von Real-World Daten abzuwarten, ob eine Kombination der beiden Therapien einen Behandlungsvorteil oder -Nachteil darstellt.

Eine Kombination von Risdiplam und Nusinersen erscheint bei ähnlichem Wirkmechanismus beider Substanzen (Splicing Enhancement zur vermehrten Expression von SMN2 Protein) für das ZNS nicht sinnvoll. Jedoch könnten die restlichen Organe durch Risdiplam positiv in der zellulären Funktion unterstützt werden. Studien gibt es bisher keine.

Eine Kombination aus Onasemnogen abeparvovec und Risdiplam kann derzeit nicht beurteilt werden.

5.4.1. Kombinationstherapien: SMN-abhängige mit SMN-unabhängigen Therapien

Eine Kombination von SMN-abhängigen und SMN-unabhängigen Therapien könnten bei schweren Krankheitsverläufen oder fortgeschrittenen Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Hier gibt es vielversprechende Forschungsansätze u.a. mit:

- Reldesemtiv (CK-2127107) – Muskel-Troponin-Aktivator
- SRK-015 - Myostatin Inhibitor
- Pyridostigmin – Acetylcholinesterase Inhibitor

Für all diese Ansätze gibt es allerdings bisher keine klare Evidenz.

Referenzen aus Leitlinien

2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-15.

3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, 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.

39. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Monninghoff C, et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418803246.
40. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Gunther R, et al. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019;87(12):703-10.
41. Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW, Young M, Robinson DL, Hendrickson C, et al. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop.* 2018;38(10):e610-e7.
42. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1723-32.
43. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-35.
44. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2019;29(11):842-56.
45. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *Journal of neuromuscular diseases.* 2019;6(4):453-65.
46. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology.* 2020;19(4):317-25.
47. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2017;377(18):1713-22.
50. Mendell JR. Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine.* 2018;378(5):487.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (5 of 12, May 2022) am 30.05.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "spinal muscular atrophy"]
#2	[mh ^"motor neuron disease"]
#3	(motor NEXT (neuron* OR system*) NEXT disease*):ti,ab,kw
#4	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar OR infantile OR juvenile OR intermediate):ti,ab,kw AND (Muscular OR muscle):ti,ab,kw AND (Atroph*):ti,ab,kw
#5	(Spinal OR (neurogenic NEXT scapuloperonea*)):ti,ab,kw AND (Amyotroph*):ti,ab,kw
#6	(Spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR spinobulbar OR spinopontin* OR "hereditary motor"):ti,ab,kw AND (Neuronopath*):ti,ab,kw
#7	((werdnig* AND hoffmann*):ti,ab,kw OR ((Kugelberg* AND Welander*)):ti,ab,kw
#8	{OR #1-#7}
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between May 2017 and May 2022

Systematic Reviews in PubMed am 30.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Muscular Atrophy, Spinal[mh]
2	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR infantile[tiab] OR juvenile[tiab] OR intermediate[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
3	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
4	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
5	(werdnig*[tiab] AND hoffmann*[tiab]) OR (Kugelberg*[tiab] AND Welander*[tiab])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR

#	Suchfrage
	health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 30.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Muscular Atrophy, Spinal"[mh] OR "Motor Neuron Disease"[mh:noexp]
2	motor[Title/Abstract] AND (neuron*[Title/Abstract] OR system*[Title/Abstract]) AND disease*[Title/Abstract]
3	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR infantile[tiab] OR juvenile[tiab] OR intermediate[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]

#	Suchfrage
4	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapulooperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
5	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
6	(werdnig*[tiab] AND hoffmann*[tiab]) OR (Kugelberg*[tiab] AND Welander*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.05.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, Abdelazeem B, Shaqfeh M, Brašić JR.** The safety and efficacy of nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(2).
2. **Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, 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.
3. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Spinale Muskelatrophie (SMA): Diagnostik und Therapie; S1-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 022-030. 02.12.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-030I_S1_Spinale-Muskelatrophie-SMA-Diagnostik-Therapie_2021-07_1.pdf.
4. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, 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.
5. **Meylemans A, De Bleecker J.** Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-533.
6. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
7. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd006282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-120-z**

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1,
10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit
einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten
Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation bzw. in der o. g. Indikationserweiterung unter
Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Bis zur Zulassung des Antisense-Oligonukleotids Nusinersen im Jahre 2016 in den USA und 2017 in Europa gab es
für die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) keine krankheitsspezifische Therapie. Bei der SMA kommt es
durch einen Defekt im Gen *Survival of Motor Neuron 1* (SMN1) zu einer Degeneration der Alpha-Motoneurone im
Vorderhorn des Rückenmarks mit der Folge einer zunehmenden Muskelschwäche bis hin zum weitgehenden
Muskelschwund. Nusinersen ist ein Spleißmodifikator, der ein zweites SMN-Gen (SMN2) zu aktivieren vermag.
SMN2 verliert normalerweise zu etwa 90 % durch ein verändertes Spleißen das Exon 7, deshalb ist das durch SMN2
kodierte SMH-Protein bei Gesunden nur zu 10 % funktionsfähig. Durch den Spleißmodifikator Nusinersen ist das
SMN2-Gen in der Lage, den Ausfall des SMN1-Gens zu kompensieren und das wichtige SMN-Protein zu kodieren. Im
Genom des Menschen können unterschiedlich viele Kopien des SMN2-Gens vorhanden sein. Nusinersen muss in
regelmäßigen Abständen intrathekal verabreicht werden.

Im Jahre 2020 wurde Onasemnogen-Abepravovec, ein In-vivo-Gentherapeutikum mit einem Adeno-assoziierten
Vektor (AAV-9) von der Europäischen Kommission bedingt zugelassen. Der Wirkstoff kann das humane SMN-Protein
exprimieren und wird heute häufig zur Therapie der SMA Typ 1 verwendet.

Im Jahre 2021 wurde mit Risdiplam ein oral wirksamer Spleißmodifikator zur Behandlung der SMA zugelassen und
hat das Therapiearsenal der SMA erweitert. Leider gibt es keine randomisierten, kontrollierten, vergleichenden
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Spleißmodifikatoren Nusinersen und Risdiplam.

Während in einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Nusinersen einen
erheblichen Zusatznutzen für die Behandlung der SMA Typ 1 sowie einen beträchtlichen Zusatznutzen für die
Behandlung der SMA Typ 2 bescheinigt wurde, konnte der Zusatznutzen für das Gentherapeutikum Onasemnogen-
Abepravovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Nusinersen nicht gezeigt werden (1;2).

Zum einen ist es sehr erfreulich, dass in nur fünf Jahren drei Wirkstoffe zur Behandlung der SMA zur Verfügung
stehen, einer Erkrankung, die bisher für viele Säuglinge und Kleinkinder tödlich und bis dahin nicht mit
krankheitsspezifischen Medikamenten behandelbar war. Zum anderen aber fehlen den behandelnden Ärztinnen
und Ärzten Daten zur Differenzialindikation der drei Wirkstoffe, die ihnen aufgrund vergleichender Studien helfen,
den richtigen Wirkstoff für ihre Patientin oder ihren Patienten zu finden.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Die Verordnung von krankheitsspezifischen Medikamenten bei SMA richtet sich zunächst nach dem Zulassungsstatus, der sich für die drei zugelassenen Wirkstoffe unterscheidet:

Nusinersen (**Spinraza™ 12 mg Injektionslösung**) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA, und zwar bei allen Formen (SMA-Typ 1 bis 4) (3). Der Wirkstoff muss, um die Blut-Hirn-Schranke zu übergehen, intrathekal verabreicht werden. Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung und beginnt mit vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63. Anschließend wird alle vier Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht.

Die Therapie der SMA mit Nusinersen war lange der Therapiestandard, da sie die erste krankheitsspezifische Therapie für diese Krankheit war. Primäres Zielkriterium der Therapie mit Nusinersen war die Verbesserung der motorischen Entwicklung, der Atemfunktion und des Überlebens durch die Behandlung. Heute werden wegen der einfacheren Applikationswege (tägliche orale Gabe oder einmalige intravenöse Gabe) eher die alternativen Wirkstoffe bevorzugt.

Risdiplam (**Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens (4). Risdiplam ist ein oral wirksamer mRNA-Spleißmodifikator für das SMN2-Gen und in flüssiger Formulierung erhältlich. Die Dosierung beträgt für Kinder im Alter von zwei Monaten bis < 2 Jahren 0,20 mg/kg einmal pro Tag. Kinder ≥ 2 Jahre und < 20 kg erhalten 0,25 mg/kg einmal pro Tag und Kinder ≥ 2 Jahre und ≥ 20 kg 5 mg einmal pro Tag.

Onasemnogen-Abeparvec (**Zolgensma® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung**) ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA des Typ 1 oder von Patienten mit 5q-SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens zugelassen (5). Die zugelassene Dosierungsempfehlung basiert auf einem Körpergewicht von 2,6 bis 21,0 kg. Die Dosierung beträgt $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Onasemnogen-Abeparvec in einer einmaligen intravenösen Infusion.

Ordnet man die Zulassung nach dem SMA-Typus, ergibt sich folgendes Bild:

- Nusinersen: SMA Typ 1–4
- Risdiplam: SMA Typ 1–3 und bis zu vier Kopien des SMN2-Gens ab einem Alter von zwei Monaten
- Onasemnogen-Abeparvec: SMA Typ 1 und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für die **spezifische Fragestellung** der Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens kommen für die SMA Typ 2 und 3 nur Nusinersen oder Risdiplam infrage.

Bei der erwarteten Indikationserweiterung: “Behandlung der 5q-assoziierten SMA bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“ fällt die Alterseinschränkung unter zwei Monate weg.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung der SMA vor einer dauerhaften Schädigung der Muskulatur durch eine Muskelatrophie hat zur Einführung des Neugeborenen Screenings für die SMA geführt. In Deutschland besteht inzwischen ein flächendeckendes Neugeborenen Screening auf das Vorliegen einer SMA. Damit werden etwa 90–95 % aller betroffenen Kinder mit SMA im Screening entdeckt und im Falle des Vorliegens von weniger als drei SMN2-Kopien sofort behandelt (6). Die Zeit von Geburt bis Behandlungsbeginn liegt deswegen in den ersten zwei bis vier Lebenswochen.

Bei Patienten mit vier Kopien von SMN2 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein milderer Verlauf der SMA anzunehmen. Deshalb wird auch in den ersten Lebensmonaten unter engmaschiger Kontrolle mit einer Behandlung abgewartet (6). Spätestens bei Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten ist eine Behandlung sicher indiziert. Amerikanische Empfehlungen raten zu einem sofortigen Therapiebeginn (7).

Leider steht bei der Auswahl der Medikamente Risdiplam für diese frühe Behandlung aufgrund der gültigen Zulassung nicht zur Verfügung. Eine Zulassungserweiterung ist zu erwarten, wenn die Daten der Studie RAINBOWFISH vorliegen (8).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich bei der frühen Behandlung der SMA die meisten Familien und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei einem präsymptomatischen Kind mit SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens sich aktiv gegen eine intrathekale Therapie mit Nusinersen, sondern für eine Gentherapie mit Onasemnogen-Aeparovoc entscheiden. Die intrathekale Therapie mit Nusinersen wird heute häufig als zu belastend angesehen.

In einer Befragungsstudie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SMA und von Eltern von Kindern mit SMA wurde eine tägliche orale Verabreichung des Arzneimittels und ein minimales Risiko für Nebenwirkungen als bevorzugte Behandlungsoptionen angegeben (9). Die Präferenz der Betroffenen und von Eltern von Kindern mit SMA für ein Therapieverfahren nach ausführlicher Aufklärung durch das Behandlungsteam unter Berücksichtigung der klinischen Situation beeinflusst die Therapieentscheidung entscheidend, da leider keine direkten Vergleichsdaten für die unterschiedlichen Therapieoptionen vorliegen.

Da die Wirksamkeit der krankheitsspezifischen Therapien der SMA nicht hundertprozentig ist und trotz einer adäquaten Therapie Symptome auftreten, gehören diverse **supportive Therapien** zum Behandlungsstandard (10;11). Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer SMA außerhalb des Neugeborenen Screenings und mit einem späteren, symptomatischen Behandlungsbeginn. Die supportiven Behandlungen sind abhängig vom aktuellen Funktionszustand der Muskelfunktion des Patienten. Dazu sollte durch Hilfsmittel die bestmögliche Körperhaltung erreicht werden und durch Physiotherapie und Orthesen sollten Kontrakturen vermieden und die Gelenkbeweglichkeit erhalten werden. Diese Behandlung dient auch der Vorbeugung von Schmerzen. Die Schluckstörung und eine gastrointestinale Fehlfunktion erfordern eine spezifische Ernährungstherapie. Manifeste Schmerzen müssen behandelt werden und durch Ergotherapie kann die Teilhabe am Leben verbessert bzw. ermöglicht werden. Bei Ateminsuffizienz wird eine nicht-invasive Beatmung eingeleitet und bei Gehunfähigkeit ein Rollstuhl eingesetzt.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verfügbarkeit von weiteren Wirkstoffen zur Therapie der SMA und vor allem auch die Diagnosestellung durch das Neugeborenencreening die Behandlung der SMA maßgeblich beeinflusst bzw. ändert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe bzw. präsymptomatische Behandlung der SMA Typ 1 mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens ist Onasemnogen-Abeparvovec anzusehen. Bei vier Kopien des SMN-2 Gens ist Nusinersen als Therapieoption denkbar.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten (ab einem Alter von 2 Monaten) mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Obwohl es keine direkten Vergleichsstudien der drei krankheitsspezifischen Therapien der 5q-assoziierten SMA gibt und die Zulassungskriterien der drei Wirkstoffe differieren, muss regelhaft berücksichtigt werden, dass die Behandlung möglichst früh vor einer dauerhaften Schädigung der Muskulatur beginnen muss, d. h. heute in der Regel nach molekularer Diagnose einer im Neugeborenencreening entdeckten SMA. Durch die Einführung des flächendeckenden Neugeborenencreenings hat sich ohne Zweifel die Therapie der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit SMA hin zu prä- bzw. oligosymptomatisch zu behandelnden Kindern verschoben.

Literatur:

1. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nusinersen (Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie). Vom 20. Mai 2021. BAnz AT 24.06.2021; B6.
2. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie). Vom 4. November 2021. BAnz AT 07.12.2021; B3.
3. Biogen Netherlands B.V.: Fachinformation "Spinraza™ 12 mg Injektionslösung". Stand: Januar 2022.
4. Roche Registration GmbH: Fachinformation "Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen". Stand: November 2021.
5. Novartis Gene Therapies EU Limited: Fachinformation "Zolgensma® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Oktober 2021.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 17.06.2022

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

6. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al.: Neugeborenencreening auf spinale Muskelatrophie. Was muss der Pädiater wissen? Monatsschr Kinderheilkd 2021; Epub ahead of print.
7. 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: 97-100.
8. ClinicalTrials.gov: A study of risdiplam in infants with genetically diagnosed and pre-symptomatic spinal muscular atrophy (Rainbowfish). Identifier: NCT03779334: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334>. Letzter Zugriff: 9. Juni 2022.
9. Monnette A, Chen E, Hong D et al.: Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 36.
10. Borell S, Pechmann A, Kirschner J: Spinale Muskelatrophie – Diagnose und Therapie. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163: 1293-1304.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al.: SMA Care Group: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord 2018; 28: 103-115.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-120-z**

Kontaktdaten

Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie im Rahmen der Einbindung Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V - Frist 28.06.2022 - 2022-B-120-z - spinale Muskelatrophie (SMA)

Betreff: Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Indikation:

„Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Erwartete Indikationserweiterung:

“Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation bzw. in der o. g. Indikationserweiterung unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Sehr geehrte Damen und Herren vom G-BA, sehr geehrter Herr Prof. Hecken,

die Fachgesellschaft für Neuropädiatrie bedankt sich für die Möglichkeit zur erneuten Stellungnahme im Rahmen der Indikationserweiterung von Risdiplam zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie ab dem Neugeborenenalter.

Die GNP verweist auf die bereits erfolgte gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und Neuropädiatrie (GNP) vom 22.03.2022 im Rahmen der Konzepterstellung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach §35a Absatz 3b SGB V bei Risdiplam zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie. Die Inhalte und dort vorgeschlagenen Vergleichsgruppen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach dem PICO-Schema sind weiterhin gültig. Für alle Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2 Kopien und einem Körpergewicht bis zu 21 kg Körpergewicht müssen als zweckmäßige Vergleichstherapie Onasemnogen Apeparovvec oder Nusinersen gelten. Für Patienten mit 4 oder mehr SMN2 Kopien und für alle Patienten über 21 kg Nusinersen bzw. Best Supportive Care.

Die Festlegung der Comparatoren wird durch die jüngste Veröffentlichung der Ergebnisse der präsymptomatischen SPRINT-Studie von Onasemnogen Apeparovvec gestützt, die zum damaligen Zeitpunkt noch nicht vorlag.

Quelle: Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA. Onasemnogene abeparovvec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022 Jun 17:1–8. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3. Epub ahead of print. PMID: 35715567; PMCID: PMC9205287.