

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft zum**

IQWiG-Bericht Nr. 1294

**Konzept für eine anwendungsbegleitende
Datenerhebung – Risdiplam**

Rapid Report, Auftrag A21-131, Version 1.0, Stand
15.02.2022

Berlin, den 16. März 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer

– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –

Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum IQWiG-Bericht Nr. 1294

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam

Rapid Report, Auftrag A21-131, Version 1.0, Stand 15.02.2022

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) begrüßt das Konzept des IQWiG für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam. Wir danken für die Möglichkeit der Stellungnahme.

Allgemeine Anmerkungen

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 Survival-of-Motor-Neuron 1(SMN1)-Gen zu einer Degeneration der alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks mit der Folge einer zunehmenden Muskelschwäche bis hin zum Muskelschwund. Nusinersen ist ein Spleißmodifikator, der ein zweites SMN-Gen (SMN2) zu aktivieren vermag, das zu etwa 90 % durch ein verändertes Spleißen das Exon 7 verliert und als Protein bei Gesunden nur zu 10 % funktionsfähig ist. Dadurch ist das SMN2-Gen im Prinzip in der Lage, den Ausfall des SMN1-Gens zu kompensieren und für 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.

Risdiplam ist ein oral wirksamer Spleißmodifikator, der im Jahre 2021 zur Behandlung der SMA zugelassen wurde. Leider gibt es keine randomisierten, kontrollierten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Spleißmodifikatoren Nusinersen und Risdiplam.

Im Jahre 2020 wurde Onasemnogen-Abepravovec, ein Gentherapeutikum mit einem adeno-assoziierten Vektor (AAV-9), der das humane SMN-Protein exprimieren kann, von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bedingt zugelassen.

Zum einen ist es sehr erfreulich, dass in nur vier Jahren drei Wirkstoffe zur Behandlung der SMA zur Verfügung stehen, einer Erkrankung, die bisher für viele Säuglinge und Kleinkinder tödlich war 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 ihren Patienten oder ihre Patientin zu finden.

Nicht nur für die frühe Nutzenbewertung, sondern auch zur Steigerung der wissenschaftlichen Erkenntnis hinsichtlich einer differenziellen Anwendung der drei Wirkstoffe zur Behandlung der SMA besteht die Notwendigkeit, weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Risdiplam gegenüber den beiden anderen Therapeutika zur Behandlung der SMA systematisch zu erheben. Deswegen tragen die Daten, die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung von Risdiplam gefordert werden, auch zur besseren Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit SMA bei und die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird von der AkdÄ uneingeschränkt begrüßt.

Besonders herausgestellt werden muss, dass die Wirksamkeit aller drei Wirkstoffe bei früher Behandlung und vor allem bei präsymptomatischen Patienten besser ist als bei spätem

Therapiebeginn. Dies ist pathophysiologisch dadurch zu erklären, dass schon geschädigtes Muskelgewebe durch die krankheitsspezifische medikamentöse Therapie nicht wiederhergestellt werden kann und die Therapie dann nur ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten vermag.

Die Wahl des Arzneimittels zur Behandlung der SMA erfolgt auch auf Basis eines unterschiedlichen Zulassungsstatus der drei Wirkstoffe:

- **Nusinersen** (Spinraza™) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assozierten SMA, und zwar bei allen Formen (SMA-Typ 1 bis 4) (1). Der Wirkstoff muss, um die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen, intrathekal verabreicht werden. Mittlerweile gehört die Therapie der SMA mit Nusinersen zum 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.
- **Risdiplam** (Evrysdi®) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assozierten 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 (2). Risdiplam ist ein oral wirksamer mRNA-Spleißmodifikator für das SMN2-Gen und in flüssiger Formulierung erhältlich.
- **Onasemnogen-Abeparvovec** (Zolgensma®) ist zur Behandlung der SMA zugelassen zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer bi-allelen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA des Typ 1 oder von Patienten mit 5q-SMA mit einer bi-allelen Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens (3). Die zugelassene Dosierungsempfehlung basiert auf einem Körpergewicht von 2,6 bis 21,0 kg.
- **Zulassung nach SMA-Typus:**
 - 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-Abeparvovec: SMA Typ 1 und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für Onasemnogen-Abeparvovec hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertungen festgelegt (Beschluss 20.01.2022).

Deshalb ist es sinnvoll und stimmig, auch eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam festzulegen. Das zugrunde liegende Konzept entspricht den Anforderungen wie für Onasemnogen-Abeparvovec (Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, Fragestellung nach dem PICO-Schema, Methodik und Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer).

Kommentar zu den Bewertungsverfahren, wie die laufende und geplante Datenerhebungen auf Eignung und Datenqualität hinsichtlich der zu behandelnden Fragen überprüft werden sollten:

- Basis bildet der Rapid Report des IQWiG (A19-43): „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“
- Es wird gefordert, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung prospektiv und möglichst parallel in der Interventions- und Kontrollgruppe erfolgt und ausreichende Informationen gemäß der in einem PICO-Schema festgelegten Kriterien für die zu betrachtenden Patientengruppen erlauben.
 - Das vom IQWiG erarbeitete Konzept kam schon bei der anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec zur Anwendung und hat sich nach bisherigen Erfahrungen dort bewährt.
 - Es ist zu begrüßen, dass bei Risdiplam das gleiche Verfahren wie bei Onasemnogen-Abeparvovec zur Anwendung kommen soll.

Spezifische Anmerkungen

Zu 5.3.2.1, Seite 15:

Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Kommentar zum Rechercheergebnis möglicher Quellen für die Datenerhebung

Interventionsstudien, die sich eignen könnten:

- Von den Zulassungsbehörden wurden als Auflage im Rahmen der Zulassung drei weitere Datenerhebungen zu Risdiplam gefordert:
 - PAES zu Risdiplam mit 300 Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter SMA und bis vier Kopien des SMN2-Gens, insbesondere auch zu präsymptomatischen Patientinnen und Patienten
 - Beobachtungsstudie mit schwangeren Patientinnen
 - Open-Label-Extensionsstudie mit Nachbeobachtung bis zu fünf Jahre
- Neben den beauftragten Datenerhebungen liegen Daten aus Interventionsstudien zu Risdiplam vor, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam betrachtet wurden (Studien FIREFISH, SUNFISH und JEWELFISH). Sie führen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die geplante Studie RAINBOWFISH soll nur Kinder mit einem Alter von bis zu sechs Wochen einschließen, was außerhalb der Zulassung liegt.
- Ziel der zugehörigen Extensionsstudien ist die Erfassung von Daten zu langfristig auftretenden Nebenwirkungen zu Risdiplam. Ihr grundsätzliches Konzept und die Patientenspopulation unterscheidet sich nicht von den ursprünglichen Studien.

Die genannten Studien und beauftragten Datenerhebungen zu Risdiplam werden vom IQWiG als Datenquelle für ungeeignet angesehen, vor allem da sie als nicht-vergleichende Untersuchungen angelegt sind und keine weiteren für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen werden.

- ➔ Die Einschätzung des IQWiG erscheint gut begründet und nachvollziehbar. Es ist nicht ersichtlich, wie die Daten der beauftragten Interventionsstudien (und ihrer Extensionen) Erkenntnisse für die vergleichende Nutzenbewertung Risdiplam vs. Nusinersen beitragen könnten.

Zu 5.3.2.2, Seite 15:

Charakterisierung der Register

Das IQWiG identifiziert drei potenziell relevante Register: TREAT-NMD-SMA Global Registry; RESTORE und SMARtCARE. Alle drei Register sind bereits aus dem Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abepravovec bekannt.

- Die Register TREAT-NMD-SMA Global Registry und RESTORE werden vom IQWiG weiterhin als ungeeignet bewertet: Die Datenerhebung in RESTORE ist auf Onasemnogen-Abepravovec ausgerichtet und deutsche Zentren sind als neue Zentren nicht eingebunden. Bei TREAT-NMD-SMA Global Registry handelt es sich um ein Metaregister und nicht um ein Primärregister. Hier wären zumindest weitreichende Anpassungen notwendig.
- ➔ Bei dem geschilderten Sachstand ist es nachvollziehbar, dass das IQWiG beide Register derzeit (und wohl auf absehbare Zeit) für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam für ungeeignet hält.

- Wie bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec sieht das IQWiG das SMARTCARE-Register als potenziell geeignet an (Datenerhebung größtenteils in deutschen Zentren; Datenerhebung umfassend; Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten; Zentren in der Datenerhebung geschult; laut Betreiber offen für Änderungen und Anpassungen). Das IQWiG beschrieb bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec jedoch Limitationen, die behoben werden müssten: a) keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; b) kein Einschluss von Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie; c) keine Source Data Verification; d) Unklarheit, ob potenzielle Confounder für Matchingverfahren im Datensatz vollständig enthalten sind. Da sich der Betreiber offen für Änderungen und Anpassungen zeigte, erschienen dem IQWiG die Limitationen behebbar.
- ➔ Das SMARTCARE-Register scheint demnach auch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam grundsätzlich geeignet. Das IQWiG hält es zumindest für die derzeit am besten geeignete primäre Datenquelle für eine zeitnah zu etablierende anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam. Allerdings geht aus den Unterlagen nicht ganz klar hervor, ob alle vom IQWiG zuvor adressierten Limitationen mittlerweile behoben werden konnten (s. u.).

Zu 5.3.2.3.2, Seite 16–19:

Eignungsprüfung des SMARTCARE-Registers unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- 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 vorgesehen 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 (Tabelle 1). Aber der mögliche Vorteil einer oralen (Risdiplam) vs. intrathekalen Applikation (Nusinersen) bedarf eines validen Messinstrumentes der Lebensqualität, das im SMARTCARE-Register fehlt.

Tabelle 1: Vergleich der Wirksamkeit von drei krankheitsspezifischen Therapien der SMA verglichen mit einer Kontrollgruppe, extrahiert aus Zulassungsstudien

	Risdiplam*	Nusinersen**
Motorik (CHOP-INTEND)	37/41 (90 %)	52/73 (71 %)
Überleben	38/41 (93 %)	67/80 (84 %)
keine Beatmung	35/41 (85 %)	62/80 (78 %)
* Daten der laufenden FIREFISH-Studien nach 12-monatiger Therapie aus (4)		
** Finkel et al 2017 (5)		

Zu 5.4.1.1, Seite 19–22:

Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Bei Beschränkung auf indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung kommen nach Ansicht des IQWiG nur nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Datenerhebung in Interventions- und Kontrollgruppe) oder Vergleiche einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage. Bei Letzteren könnten aber Probleme durch Verzerrungen infolge Nutzung unterschiedlicher Datenquellen, unterschiedliche Qualität der Daten und Datenerhebung und durch unterschiedliche Definitionen von Endpunkten entstehen. Bei Verwendung nicht randomisierter Studien zur Nutzenbewertung hält das IQWiG zudem für die Confounderadjustierung individuelle Patientendaten für notwendig. In den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam bei SMA standen diese aus Studien zu Nusinersen nicht zur Verfügung. Die verfügbaren Nusinersen-Studienarme bilden laut IQWiG zudem nur teilweise die relevanten Patientengruppen ab und die Zahl der Patienten sei insgesamt nur gering. Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam empfiehlt das IQWiG deshalb – wie bei Onasemnogen-Abeparvovec – einen nicht randomisierten Vergleich mit paralleler Datenerhebung im Interventions- und Kontrollarm, wofür derzeit das SMartCARE-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle sei.

➔ Grundsätzlich scheint eine aktuelle und parallele Datenerhebung sowohl für Risdiplam als auch für Nusinersen sinnvoll und im Rahmen des SMartCARE-Registers auch umsetzbar. Ziel dieses Registers ist es, im Rahmen der klinischen Routine erfasste Daten zur Therapie der SMA gerade auch mit neuen Arzneimitteln möglichst umfassend und systematisch zu dokumentieren und auszuwerten. Es ist für den deutschsprachigen Raum konzipiert und in Deutschland nehmen derzeit mehr als 40 Zentren teil. Die Datenerhebung ist ausführlich und erfolgt für die Verlaufsbeobachtungen zu einheitlichen Zeitpunkten. Mittlerweile überblickt das Register die Dokumentation der Behandlung von mehr als 1200 Patientinnen bzw. Patienten. Die Fragebögen des SMartCARE-Registers sind im Vergleich zur Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec offenbar weiterentwickelt. Ab 2022 sollen externe Audits zur Feststellung und Beschreibung der Datenqualität (Richtigkeit und Vollständigkeit) durch Abgleich mit den Quelldaten erfolgen (Source Data Verification). Wie häufig die Source Data Verification vorgesehen ist, wurde offenbar noch nicht festgelegt. Das IQWiG empfiehlt eine Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze – was allerdings eher im unteren Bereich dessen liegt, was wünschenswert wäre. Zu den weiter bestehenden Limitationen s. u.

Zu 5.4.1.2, Seite 22–24:

Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Kommentar zur Methode der Recherche zu möglichen Quellen für die Datenerhebung

- Bei der Informationsbeschaffung von Studien zu Nusinersen könnte zusätzlich der pharmazeutische Unternehmer für Nusinersen kontaktiert werden.
- Bei der Recherche nach Indikationsregistern könnten zusätzlich bekannte Experten und/oder Therapiezentren zu Rate gezogen werden.

Zu 5.4.2, Seite 24–27:

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und Auswertung der Daten

Das IQWiG formuliert die Eckpunkte für eine Datengenerierung mittels des SMArtCARE-Registers, wobei es sich am PICO-Schema orientiert und tabellarisch für die separat zu betrachtenden Patientengruppen (SMA Typ 1 oder 2; SMA Typ 3; präsymptomatische SMA mit bis drei Kopien des SMN2-Gens; präsymptomatische SMA mit vier Kopien des SMN2-Gens) die zu erhebenden Daten auflistet (Tabellen 1-4 bzw. 5-8). Zur Beurteilung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion fordert es eine Beobachtung über mindestens 36 Monate unter Therapie, bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten eine Zwischenanalyse nach 18 Monaten. Nach einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung seien bei SMA Typ 1 etwa 125 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm notwendig. Das IQWiG legt diesen Berechnungen die Ergebnisse der Nusinersen-Studie ENDEAR und der Risdiplam-Studie FIREFISH für den Endpunkt zugrunde (38,8 % und 16,3 %) und geht davon aus, dass eine Risikoreduktion um 50 % zugunsten von Risdiplam im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine realistische Annahme darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 liegen keine ausreichenden Daten für eine Fallzahlabeschätzung vor.

- Die geforderten Beobachtungszeiten entsprechen denen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec, was nachvollziehbar und sinnvoll erscheint.
- Bei der Fallzahlkalkulation von einer Risikoreduktion um 50 % zugunsten von Risdiplam für den kombinierten Endpunkt Mortalität oder dauerhafte Beatmung beim SMA Typ 1 auszugehen, erscheint optimistisch. Die Fallzahlkalkulation kann andererseits nur als Orientierung verstanden werden, da im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Risdiplam keine Prüfhypothese formuliert wurde, die es zu belegen gilt.

Das IQWiG weist darauf hin, dass für das SMArtCARE-Register weiterhin Limitationen bestehen, die im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Risdiplam beachtet werden müssen.

- Bei den Patientencharakteristika scheint noch unklar, ob auch alle solche miterfasst werden, die als potenzielle Confounder anzusehen und für Adjustierungen mittels Propensity-Score nötig sind (z. B. Alter, Alter bei Diagnose, Alter bei Therapiebeginn, durch Screening diagnostiziert, Zahl der SMN2-Kopien, Symptomatik, Begleiterkrankungen, Impfstatus).
- Eine systematische Dokumentation der Lebensqualität ist weiterhin noch kein Bestandteil der Datenerhebung im SMArtCARE-Register, da keine Einigkeit bez. der Instrumente erzielt wurde.
- Für bestimmte Patientengruppen ist die Dokumentation der Verläufe auch unter Best Supportive Care (BSC) notwendig (z. B. SMA vom klinischen Typ 3 und präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit vier Kopien des SMN2-Gens). Bisher sind in das Register nur wenige Patientinnen und Patienten ohne SMA-spezifische medikamentöse Therapie aufgenommen worden.
- 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.

- Im Anhang B (Seite 41 ff.) „Rückmeldung zum SMArtCARE-Register: Aktualisierter Fragebogen“ finden sich Angaben zum SMArtCARE-Register, die zumindest teilweise aktualisiert wurden (Datum nicht erkennbar). Im Teil 2 unter Punkt 12 (Seite 49) „... detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie“ findet sich die Angabe „Seit dem Sommer 2020 können auch detaillierte Angaben zu Zolgensma und Risdiplam in den eCRFs der Datenbank erfasst werden: ...“. Hier fällt auf, dass im Vergleich zu Nusinersen zu Risdiplam deutlich weniger Angaben erfasst werden können. Möglicherweise betrifft dies nur die eCRFs. Grundsätzlich müssen jedoch im Register die gleichen Daten zu Nusinersen wie zu Risdiplam dokumentiert werden.

Zu 5.4.3, Seite 27–30: Auswertung der Daten

Neugeborenencreening

Seite 29, Absatz 1, Zeile 2: „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.“

- Das Neugeborenencreening für SMA wurde im dritten Quartal 2021 eingeführt. Seit der Einführung des Neugeborenencreenings für die SMA steigt schon jetzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SMA, die präsymptomatisch diagnostiziert und behandelt werden. Deswegen wird die überwiegende Anzahl der neu in das SMArtCARE-Register eingeschlossenen und neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten präsymptomatisch sein, da sie im Neugeborenencreening identifiziert werden.

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Frage: Wird erwartet, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung Aussagen für das Ausmaß der Wirksamkeit bei älteren, schwer betroffenen Patientinnen und Patienten liefert?

Möglicher Wirkstoffwechsel

Nicht adressiert wird ein möglicher Wechsel auf einen anderen Wirkstoff.

Kommentar: Ein weiterer Aspekt ist der Umgang mit Patientinnen und Patienten, bei denen die Primärtherapie nicht ausreichend wirksam ist und ein Wechsel auf einen alternativen Wirkstoff erfolgt. Auch kann eine additive Behandlung von primär mit Onasemnogen-Aparpovec behandelten Patientinnen und Patienten im Verlauf mit Nusinersen oder Risdiplam ein klinisch relevanter Endpunkt sein, der die Studienergebnisse erheblich beeinflusst.

So wurden in der Zulassungsstudie CL-101 für Onasemnogen-Abeparvovec während des ersten Jahres 7 der 13 Patienten (53,8 %) zusätzlich mit Nusinersen behandelt, davon 4 von 10, die die zugelassene Dosierung von Onasemnogen-Abeparvovec erhielten (6).

Fazit

Das Konzept des IQWiG hält sich streng an den eigenen Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln (A19-43), der aus methodischer Sicht allgemeine Anerkennung als Vorlage für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gefunden hat. Das IQWiG hält das SMARtCARE-Register für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Risdiplam unter den möglichen Optionen für diejenige, die hierfür derzeit am ehesten geeignet ist. Dem ist grundsätzlich zuzustimmen.

Das IQWiG beschreibt in seinem Konzept allerdings auch die noch vorhandenen Limitationen, die sich insbesondere auf die Datenerhebung beziehen. Diese können noch durch einzelne weitere ergänzt werden. Bei der aber offenbar bestehenden Bereitschaft der Betreiber des SMARtCARE-Registers zur Kooperation und Integration der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dürften die noch notwendigen Anpassungen jedoch gelingen. Selbst wenn aber alle Bedingungen durch Ergänzungen und Modifikationen der aktuellen Struktur vom SMARtCARE-Register erfüllt sind, bleibt die Frage, ob zukünftig tatsächlich in der Versorgung eine ausreichende Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Nusinersen und vor allem nur mit einer BSC behandelt werden, um ausreichende Daten für den Vergleich mit Risdiplam in den einzelnen Subpopulationen zu generieren.

Literatur:

1. Biogen Netherlands B.V.: Fachinformation "Spinraza™ 12 mg Injektionslösung". Stand: Januar 2022.
2. Roche Registration GmbH: Fachinformation "Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen". Stand: November 2021.
3. Novartis Gene Therapies EU Limited: Fachinformation "Zolgensma® 2 × 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Oktober 2021.
4. European Medicines Agency (EMA): Zolgensma® - Onasemnogene Abeparvovec: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 28. Februar 2022). Amsterdam, 26. März 2020.
5. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377: 1723-1732.
6. Novartis Gene Therapies EU Ltd.: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®): Modul 4A: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie mit biallelischer Mutation von SMN1 und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4738/2021_05_12_Modul4A_Onasemnogen_Abeparvovec.pdf (letzter Zugriff: 26. Februar 2022). Stand: 12. Mai 2021.