Risdiplam (spinale Muskelatrophie)

Beschluss vom: 21. Juli 2022/ 19. September 2024/ 20. Februar 2025/17. September 2026
In Kraft getreten am: 21. Juli 2022/ 19. September 2024/ 20. Februar 2025/
17. September 2026
BAnz AT 12.08.2022 B2/ BAnz AT 22.10.2024 B1/BAnz AT 28.04.202.5 B3/
BAnz 13.10.2026 B2

gültig bis: unbefristet

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

Population	▪ 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	▪ Risdiplam Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Comparator	▪ Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen
Outcome	Mortalität ▪ Todesfälle Morbidität ▪ 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) Nebenwirkungen ▪ 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-Abeparvovec 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 erfüllen[1]:
  - 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
  - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen

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

- 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
- Gewährleitung 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 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 2. Zwischenanalyse 30 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 Dossiervorlage 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 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-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.

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. April 2028** 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.