

Tragende Gründe

zum Beschluss 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)

Risdiplam (neues Anwendungsgebiet: Spinale Muskelatrophie,
< 2 Monate)

Vom 7. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Risdiplam (Evrysdi) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	22

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi) wurde am 1. Mai 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 16. August 2023 hat Risdiplam die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. September 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Risdiplam mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Patientinnen und Patienten im Alter

< 2 Monate mit 5q assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) und einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“ eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Risdiplam nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Risdiplam (Evrysdi) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.03.2024):

Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit 5q assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) und einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec

b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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 nicht-medikamentöse 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von

Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Risdiplam sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Nusinersen für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie und Onasemnogen-Abeparvovec für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. In der vorliegenden Indikation liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Nusinersen (Beschluss vom 20. Mai 2021), Risdiplam (Beschluss vom 21. Oktober 2021) und Onasemnogen-Abeparvovec (Beschluss vom 4. November 2021) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec hat der G-BA mit Beschluss vom 4. November 2021 eine Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze vorgenommen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1, Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ist der Zusatznutzen gegenüber Nusinersen nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens ist der Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC nicht belegt. Der G-BA hat jedoch darauf hingewiesen, dass Onasemnogen-Abeparvovec unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für alle bewerteten Patientenpopulationen eine relevante Therapieoption darstellen kann.

In die Evidenzsynopse wurde neben einer Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA ergänzend eine S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) aufgenommen. In der Leitlinie wird für die Wirkstoffe Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec beschrieben, dass klinische Studien bei Säuglingen und Kindern Verbesserungen der motorischen Funktion zeigten, der Erfolg jedoch nach den bisherigen Erkenntnissen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium abhängt. Die Fachgesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) benennt in Ihrer schriftlichen Beteiligung eine Vergleichstherapie mit Onasemnogen Abeparvovec oder Nusinersen als zweckmäßig für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2 Kopien und eine Vergleichstherapie mit Nusinersen bzw. Best Supportive Care als zweckmäßig für Patientinnen und Patienten mit SMA und mit 4 oder mehr SMN2 Kopien.

Risdiplam ist zugelassen für zur Behandlung der 5q-SMA bei Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier

Kopien des SMN2-Gens. Das im vorliegenden Verfahren bewertete neue Anwendungsgebiet betrachtet nur Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate. Gemäß Angabe der klinischen Stellungnehmer hat ein Teil der Kinder mit zwei SMN2-Kopien bereits in den ersten Lebenstagen Symptome. Für das vorliegende Verfahren werden daher drei Patientengruppen, in Abhängigkeit des Vorliegens eines symptomatischen Phenotyps und der unter Berücksichtigung der Kopienanzahl des SMN2-Gens infrage kommenden Therapien, unterschieden. Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA sind unter Berücksichtigung der definierten Kriterien für die Typeneinteilung vom vorliegenden Anwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate nicht umfasst.

Auf Basis der vorliegenden limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung der Einschätzung der Fachgesellschaften wird für

a) präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens und

b) symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam und für

c) präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risdiplam wie folgt bewertet:

a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Für symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung liegt die Studie RAINBOWFISH vor. Dabei handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Studie, in die 26 präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assozierten SMA eingeschlossen wurden, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis von Risdiplam nicht älter als 6 Wochen waren. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Anzahl der Kopien des SMN2-Gens. 8 Patientinnen und Patienten hatten 2 Kopien des SMN2-Gens, 13 Patientinnen und Patienten 3 Kopien und 5 Patientinnen und Patienten ≥ 4 Kopien. Gemäß Studienprotokoll sollten alle eingeschlossenen Kinder eine SMA-Behandlung nach lokalem Standard erhalten. Es wurde dazu ermutigt, Physiotherapie, Ergotherapie oder andere Bewegungstherapien durchzuführen. Im Studienprotokoll wurden darüber hinaus explizit Arzneimittel genannt, die generell als geeignete unterstützende Therapien im Indikationsgebiet empfohlen werden, wie z. B. inhalative Arzneimittel wie Anticholinergika, antibiotische Behandlungen und Laxantien. Eine Beatmung (nicht invasiv oder invasiv) war im Studienprotokoll nicht explizit als Begleitbehandlung erlaubt, die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung wurde in der Studie jedoch als Endpunkt erhoben.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 Kopien des SMN2-Gens und einer Baseline Compound muscle action potential (CMAP)-Amplitude $\geq 1,5$ mV, die nach 12 Monaten Behandlung 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen können. Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs). Die Studie beinhaltet eine Screeningphase von bis 6 Wochen und eine Behandlungsphase von 2 Jahren (gefolgt von einer ≤ 3 -jährigen Open-Label-Extension).

Die Studie wird seit August 2019 in 7 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Polen, Russland, Taiwan, und den USA durchgeführt.

a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens liegen Ergebnisse aus der einarmigen Studie RAINBOWFISH für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte einarmige Studie RAINBOWFISH erlaubt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass die orale bzw. kontinuierliche Gabe von Risdiplam Vorteile gegenüber den Darreichungsformen der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der intrathekalen Gabe von Nusinersen und der einmaligen Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec

beinhaltet, bietet. Für die beanspruchten Vorteile wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers jedoch keine Daten vorgelegt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen geeignete vergleichende Daten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate und vier Kopien des SMN2-Gens liegen Ergebnisse aus der einarmigen Studie RAINBOWFISH für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. In die Studie wurden 5 Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen, es ist daher unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit genau 4 Kopien des SMN2-Gens ist.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen geeignete vergleichende Daten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Risdiplam. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit 5q assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) und einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec bestimmt.

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens liegen Ergebnisse aus der einarmigen Studie RAINBOWFISH für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte einarmige Studie RAINBOWFISH erlaubt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die seitens des pharmazeutischen Unternehmers beanspruchten Vorteile, die sich aus der oralen bzw. kontinuierlichen Gabe von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, fehlen daher geeignete vergleichende Daten. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec bestimmt.

Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 1 im Alter < 2 Monate liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC bestimmt.

Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate und vier Kopien des SMN2-Gens liegen Ergebnisse aus der einarmigen Studie RAINBOWFISH für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. In die Studie wurden 5 Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Kopien des SMN2-Gens eingeschlossen, es ist daher unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit genau 4 Kopien des SMN2-Gens ist.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen geeignete vergleichende Daten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Risdiplam, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Risdiplam für präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

Abweichend von der Festlegung des G-BA unterteilt der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens und Patientinnen und Patienten mit 4 Kopien des SMN2-Gens. Im Beschluss wird daher die Patientenanzahl für die gesamte Zielpopulation angegeben. Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evrysdi (Wirkstoff: Risdiplam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Dezember 2023): https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_de.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risdiplam sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie bzw. für Neurologie erfolgen.

Es sollte eine molekulargenetische Diagnostik bezüglich der Deletion oder Mutation des SMN1-Gens inklusive Bestimmung der SMN2-Gen-Kopienzahl für das Vorliegen einer SMA erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2024).

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde für Kinder unter einem Jahr die Referenzperzentile des Robert Koch-Instituts herangezogen². Aus den durchschnittlichen Körpergewichten von Jungen und Mädchen ergibt sich im Mittel ein durchschnittliches Körpergewicht von 4,35 kg für Kinder im Alter von einem Monat.

Die Fachinformation sieht für Risdiplam eine Dosierung von 0,15 mg/kg für Kinder im Alter von < 2 Monaten vor. Die Therapiekosten wurden beispielhaft für 2 Monate anhand des

² Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. [Zugriff: 19.1.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile

durchschnittlichen Körpergewichts von einmonatigen Kindern berechnet, auch wenn die individuelle Therapiedauer und/oder das Gewicht im Laufe der Therapie abweichen können.

Die Behandlung mit Nusinersen beginnt laut Fachinformation mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63, anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden. Die Therapiekosten wurden für 2 Monate anhand der in diesem Zeitraum zu verabreichenden ersten 3 Aufsättigungsdosen berechnet.

Risdiplam und Nusinersen werden kontinuierlich verabreicht, die Kosten für Kinder, die über 2 Monate alt sind, sowie die Kosten für Erwachsene sind in dem Beschluss für den Wirkstoff Risdiplam vom 21. Oktober 2021 dargestellt.

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die für die einmalige Anwendung vorgesehen ist. Die Fachinformation enthält empfohlene Dosierungen für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 21,0 kg. Die Therapiekosten wurden beispielhaft anhand des durchschnittlichen Körpergewichts von einmonatigen Kindern berechnet, auch wenn das Gewicht zum Zeitpunkt der Therapie abweichen kann.

Behandlungsdauer:

- a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens
- b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	kontinuierlich, 1 x täglich	60,8	1	60,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec				
Nusinersen	Tag 0, 14, 28	3	1	3
Onasemnogen-Abeparvovec	Einmalgabe	1	1	1

- c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	kontinuierlich, 1 x täglich	60,8	1	60,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Best-Supportive-Care				
Nusinersen	Tag 0, 14, 28	3	1	3
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

- a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens
- b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam (0,75 mg/ml)	0,15 mg/kg <u>1 Monat:</u> 0,65 mg	0,65 mg (0,87 ml)	1 x 0,9 ml	60,8	60,8 x 0,9 ml

³ Bei einem Vergleich von Risdiplam gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparovvec					
Nusinersen	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3,0	3,0 x 12 mg
Onasemnogen-Abeparovvec	1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg <u>1 Monat:</u> 5,0 x 10 ¹⁴ vg	5,0 x 10 ¹⁴ vg = 24,8 ml	1 x 24,8 ml	1,0	1,0 x 24,8 ml

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam (0,75 mg/ml)	0,15 mg/kg <u>1 Monat:</u> 0,65 mg	0,65 mg (0,87 ml)	1 x 0,9 ml	60,8	60,8 x 0,9 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Best-Supportive-Care					
Nusinersen	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3,0	3,0 x 12 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Onasemnogen-Abeparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

- a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens
- b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA
- c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabat t § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam 60 mg	1 PLE	9 091,73 €	2,00 €	515,94 €	8 573,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen 12 mg	1 ILO	79 680,92 €	2,00 €	0,00 €	79 678,92 €
Onasemnogen-Abeparvovec	Packungsgröße	Kosten (Klinik-EK)	19 % MwSt	Kosten des Arzneimittels	
Onasemnogen-Abeparvovec 2x10E ¹³ Vektorgenome/ml 4,5 kg	1 INF	1 385 000,00 €	263 150,00 €	1648 150,00 €	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PLE = Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Wirkstoffs Nusinersen entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung Lumbalpunktion	Kosten pro Behandlung	Anzahl/Patient pro Jahr	Kosten/Patient pro Jahr
2 Monate	Nicht quantifizierbar	3,0	Nicht quantifizierbar

Gemäß Fachinformation ist vor der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec ein AAV9-Antikörpertest mit einem entsprechend validierten Test durchzuführen. Für den Test liegt noch keine Abrechnungsnummer im EBM-Katalog vor.

Des Weiteren ist eine immunmodulatorische Prä- und Begleitmedikation mit einem Kortikosteroid erforderlich. Aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung und der unterschiedlichen Therapiedauern sind die für die immunmodulatorische Therapie anfallenden notwendigen Kosten patientenindividuell unterschiedlich und werden an dieser Stelle nicht beziffert.

Die Messung des Troponin-I-Spiegels ist laut Fachinformation vor der Anwendung von Zolgensma erforderlich und eine Überwachung des Troponin-I-Spiegels im Anschluss an die Gabe sollte für mindestens 3 Monate berücksichtigt werden. Für den immunologischen Nachweis von Troponin-I liegt im EBM-Katalog nur eine EBM-Nummer für die Abrechnung bei vorliegender klinischer Symptomatik vor.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die die G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und mit bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Risdiplam (Evrysdi®); Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Stand: Dezember 2023

b) Symptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Risdiplam (Evrysdi®); Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Stand: Dezember 2023

c) Präsymptomatische Patientinnen und Patienten im Alter < 2 Monate mit einer 5q-assozierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Risdiplam (Evrysdi®); Evrysdi® 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Stand: Dezember 2023

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**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risdiplam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Risdiplam beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung 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 Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Januar 2024 13. Februar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken