

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Risdiplam (Spinale Muskelatrophie)

Vom 21. Oktober 2021

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.....	20
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.4	Therapiekosten	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28

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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Risdiplam ist der 1. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi®) wurde am 26.03.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der

pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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-assozierten 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assozierten SMA und mit einer bis drei Kopien des SMN2-Gens

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-assoziierten SMA Typ 1 oder Typ 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Nusinersen

- b. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA mit vier Kopien des SMN2-Gens

Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-assoziierten SMA Typ 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo:

- zu 1. Der Wirkstoff Nusinersen ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Der Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec ist für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierte spinaler 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. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative

Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.

- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Nusinersen vom 20. Mai 2021 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

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.

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

In die Evidenzsynopse findet sich auch eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.

Es liegt keine aggregierte bzw. höherwertige Evidenz für den Wirkstoffe Onasemnogen-Abeparvovec vor. Ein Beschluss über eine Nutzenbewertung für den im Mai 2020 zugelassenen Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec steht aufgrund des Überschreitens der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze noch aus. Der Wirkstoff kommt daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-assoziierten SMA (5q-SMA) und mit einer bis drei Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 1 oder Typ 2 Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens zwei Monaten mit einer 5q-SMA mit vier Kopien des SMN2-Gens und für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Änderung der Aufteilung der Patientenpopulationen:

Nach Prüfung der eingereichten Evidenz unterteilt der G-BA die Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten 5q-SMA Typ 3 in 2 unterschiedliche Teilpopulationen und zieht die vorgelegte Studie für eine Teilpopulation heran. Damit wird die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der Patientencharakteristika separat für die jeweilige Teilpopulation konkretisiert. Auf Basis der vorhandenen Evidenz lassen sich keine ausreichenden Nachweise für eine bessere oder schlechtere Wirksamkeit von Nusinersen oder BSC bei bestimmten SMA Typ 3 Patientinnen und Patienten ableiten, weshalb für diejenigen Patienten, für die die intrathekalen Applikation mit Nusinersen in Frage kommt, eine Therapie mit Nusinersen oder BSC nach ärztlicher Maßgabe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die die Verabreichung von Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikationsform nicht in Frage kommt, stellt hingegen ausschließlich Best-Supportive-Care (BSC) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risdiplam wie folgt bewertet:

- a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nusinersen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber Nusinersen:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nusinersen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c1) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c2) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care (BSC)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber BSC:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

- d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nusinersen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- d2) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1

Für die vorliegende Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH und ENDEAR vor. Für Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die RCT Studie EMBRACE und die 1-armige Studie CS3A, für Risdiplam die 1-armige Studie JEWELFISH. Diese Studien werden jedoch für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien nicht berücksichtigt, da entweder die Populationen nicht übereinstimmen, das eingesetzte Dosierungsschema nicht der Fachinformation zu Nusinersen entspricht oder nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten untersucht wurden.

Die Studie FIREFISH ist eine offene, 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q assoziierten SMA und einem Beginn klinischer Anzeichen oder Symptome ab einem Alter von 28 Tagen bis ≤ 3 Monaten, einem Alter zwischen 1 Monat (28 Tage) und ≤ 7 Monaten (210 Tage) bei Studieneinschluss und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Kohorte 1 des ersten Studienteils ist eine explorative Studie zur Dosisfindung mit 4 Patientinnen und Patienten. In der Kohorte 2 des ersten Studienteils wurden 17 Patientinnen und Patienten und im zweiten Studienteil 41 Patientinnen und Patienten untersucht. Die geplante Behandlungsdauer beträgt 24 Monaten, gefolgt von einer offenen Extensionsphase von maximal 3 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ohne Unterstützung nach 12-monatiger Behandlung

sitzen konnten. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Neben der oralen Behandlung mit Risdiplam erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen. Die Kohorte 1 des ersten Studienteils wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Dosierung der Patientinnen und Patienten deutlich von der Fachinformation abweicht. Der erste Studienteil wurde im Dezember 2016 gestartet und wird in 7 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Schweiz und der USA durchgeführt. Der zweite Studienteil wurde im März 2018 gestartet und wird in 14 Zentren in Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kroatien, Polen, Russland, Türkei, Ukraine und der USA durchgeführt

Die Studie ENDEAR ist eine doppelblinde RCT, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. In der Studie erhielten 81 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen und 41 Patientinnen und Patienten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation altersadjustiert. Die Abweichung von der Fachinformation hat jedoch insgesamt keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung. Aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde die Studie vor Ablauf der geplanten Studiendauer (14 Monate) beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt betrug 280 Tage im Nusinersenarm. Koprimary Endpunkte der Studie waren der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die motorische Meilensteine, gemessen über die Hammersmith-Infant-Neurological-Examination (HINE)-Subskala 2, erreicht haben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, weitere Endpunkte zur Morbidität und zu UEs. Die Studie wurde im Zeitraum Juli 2014 bis Dezember 2016 (finaler Datenschnitt) in 31 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei und den USA durchgeführt.

Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patienten die Möglichkeit an der Studie SHINE teilzunehmen. Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit SMA-Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen teilgenommen hatten. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Gruppe der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten aus der Studie ENDEAR aufgenommen wurden (SHINE-ENDEAR).

Der pharmazeutische Unternehmer verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für Risdiplam die gepoolte Population aus der Kohorte 2 des ersten Studienteils, sowie den zweiten Studienteil der Studie FIREFISH (n = 58) und für Nusinersen die Daten des Nusinersenarms der Studie ENDEAR (n = 81).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers Daten des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR mit längeren Beobachtungsdauern nachgereicht. Für die Studie FIREFISH wird der Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten verwendet, für die Studie SHINE der Datenschnitt vom 27.08.2019.

Für den Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen eine Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse ohne Brückenkomparator und zum anderen einen nicht adjustierten Vergleich im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse („naiver“ Vergleich) dar. Den „naiven“ Vergleich zieht er jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Vergleichbarkeit der betrachteten Patientenpopulationen der Studien FIREFISH und ENDEAR

Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich der Mittelwerte für die Merkmale Alter bei Screening, Alter bei 1. Dosis, Alter bei Symptombeginn, Alter bei SMA-Diagnose und Krankheitsdauer sowie der Anzahl SMN2-Genkopien vergleichbar. Bezüglich der motorischen Funktion gemessen mittels der Subskala 2 des HINE und dem CHOP-INTEND zeigen sich zu Studienbeginn nur geringfügige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Bezüglich der geografischen Region zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede. Da sich auch die Einschlusskriterien bezüglich der medizinischen Versorgung zwischen den Studien unterscheiden und keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Physiotherapie vorliegen, bleibt der Einfluss der Durchführung der beiden Studien in unterschiedlichen Ländern unklar.

Für weitere Merkmale der Symptomatik bei Studienbeginn, wie z. B. Hypotonie, Pneumonie oder respiratorische Symptome liegen nur für die Studie ENDEAR Angaben vor. Ein Vergleich der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR hinsichtlich dieser Charakteristika ist daher nicht möglich.

In der Studie FIREFISH wurden darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung im Wachzustand, invasiver Beatmung oder Tracheostomie von der Studie ausgeschlossen, gleiches gilt für bestimmte Patientinnen und Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Pneumonie oder eine Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Ereignisse aufwiesen. Im Studienprotokoll der Studie ENDEAR finden sich keine entsprechenden Ausschlusskriterien.

Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR ist zusammenfassend davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.

Eignung der vorgelegten indirekten Vergleiche

Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator werden für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren als sinnvoll erachtet, die im Gegensatz zur Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer in der von ihm durchgeführten MAIC-Analyse keine hinreichende Begründung für die Variablenselektion vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der „naive“ Vergleich betrachtet.

Es werden ausschließlich die Endpunkte betrachtet, für die unter der Voraussetzung vergleichbarer Operationalisierungen deutliche Effekte vorliegen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Vergleich einzelner Arme wird die Gesamtmortalität nicht berücksichtigt, da sich keine ausreichend großen Effekte zeigen, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten.

Morbidität

Tod oder dauerhafte Beatmung

Der Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung ist ein kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung, die in der vorliegenden Indikation als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt werden. Für den kombinierten Endpunkt werden die Ergebnisse der Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung herangezogen.

In den beiden Studien FIREFISH (Risdiplam) und ENDEAR (Nusinersen) wurde die dauerhafte Beatmung definiert als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie. Trotz Abweichungen in der Konkretisierung der Beatmung ist die Endpunktoperationalisierung beider Studien hinreichend vergleichbar.

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich auf Basis des Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen.

Dauerhafte Beatmung

Für die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung des kombinierten Endpunktes zeigt sich auf Basis des „naiven“ Vergleichs einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen.

Tabelle 1: Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien (nicht adjustiert): Risdiplam (FIREFISH) vs. Nusinersen (SHINE-ENDEAR)

Endpunkt	Risdiplam (Studie FIREFISH Teil 1, Kohorte 2 + Teil 2) ^a		Nusinersen (Studie SHINE-ENDEAR) ^b		Risdiplam vs. Nusinersen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] ^c ; p- Wert
Tod oder dauerhafte Beatmung ^d	58	k. A. 9 (15,5)	81	k. A. 40 (49,4)	0,24 [0,09; 0,44]; k. A.
dauerhafte Beatmung	58	k. A. 4 (6,9)	81	k. A. 24 (29,6)	0,18 [0,04; 0,40]; k. A.

a. Datenschnitt 2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten
b. Datenschnitt vom 27.08.2019
c. HR und KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Modell
d. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung (definiert als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten reversiblen Ereignissen oder Tracheostomie);

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis

Weitere Endpunkte der Morbidität

Für den Vergleich einzelner Arme wird die motorische Funktionsfähigkeit (CHOP-INTEND) und das Erreichen motorischer Meilensteine (HINE-Subskala 2) nicht berücksichtigt, da sich keine ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten, zeigen. Darüber hinaus ist auf Basis der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unklar, wie bzw. ob eine Anpassung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der beiden Studien für binäre bzw. stetige Endpunkte erfolgte.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) werden für den Vergleich einzelner Arme nicht berücksichtigt, da kein Vergleich der SUEs und Abbrüche wegen UEs der Studie FIREFISH mit der Studie ENDEAR ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse vorliegt.

Schwerwiegende respiratorische Ereignisse sind in der vorliegenden Indikation ein bedeutsamer patientenrelevanter Endpunkt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt jedoch keinen Vergleich vor.

Gesamtbewertung

Der vorgelegte „naive“ Vergleich ist mit sehr großen Unsicherheiten verbunden. Der „naive“ Vergleich einzelner Arme der Studien FIREFISH und ENDEAR zum Vergleich von Risdiplam und Nusinersen zeigt für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung einen deutlichen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Auf Basis des vorliegenden „naiven“ Vergleichs kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese Effekte allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen, da insbesondere auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien FIREFISH und ENDEAR davon auszugehen ist, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat.

Die vorgelegten Daten sind daher nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede für die Zeit bis zur dauerhaften Beatmung bzw. den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist. Eine intrathekale Injektion ist mit häufigen Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen verbunden, gelegentlich wurden aber auch schwerwiegende Infektionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Des Weiteren ist für eine intrathekale Injektion häufig eine Narkose oder Sedierung der Patientinnen und Patienten erforderlich, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet mit zusätzlichen Risiken verbunden sind.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2

Mangels direkt vergleichender Studien, prüft der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Für Risdiplam berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die für die Fragestellung relevante Teilpopulation der RCT-Studie SUNFISH, in der nicht gehfähige Patientinnen und

Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 entweder Risdiplam oder Placebo erhielten.

Für einen Vergleich gegenüber Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studien CHERISH und EMBRACE. Bei der Studie CHERISH handelt es sich um eine RCT, in die Patientinnen und Patienten mit SMA vom Typ 2 entweder mit Nusinersen oder einer Scheinintervention behandelt wurden. In die RCT EMBRACE wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA eingeschlossen werden, die entweder Nusinersen oder eine Scheinintervention erhielten.

Bei der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien stellt der pharmazeutische Unternehmer jedoch maßgebliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt des Screenings der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie deren Erkrankungsdauer fest und schlussfolgert, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben ist.

Zusammenfassend ist ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 auf Basis der identifizierten Studien nicht möglich.

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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie SUNFISH heran.

Der zweite Studienteil der Studie SUNFISH ist eine doppelblinde RCT, in die nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 2 bis 25 Jahren bei Screening, sowie klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 eingeschlossen wurden. Dabei war die Nichtgehfähigkeit in der Studie darüber definiert, dass die Patientin bzw. der Patient nicht in der Lage waren, ≥ 10 m ohne Unterstützung zu gehen. 120 Patientinnen und Patienten erhielten eine Behandlung mit Risdiplam, 60 Patientinnen und Patienten Placebo, jeweils zusätzlich zu supportiven Maßnahmen. Die Behandlungsdauer beträgt 12 Monate, gefolgt von 12 Monaten aktiver Behandlung mit Risdiplam und 3 Jahren offener Weiterbehandlung mit Risdiplam.

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis der Veränderung der Gesamtpunktzahl des Motor Function Measure – 32 Items (MFM-32) zu Monat 12. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie SUNFISH (Teil 2) wurde im Oktober 2017 gestartet und ist laufend. Sie wird in 42 Prüfzentren in Belgien, Brasilien, China, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Türkei und der USA durchgeführt.

Die in der Studie SUNFISH eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen werden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass es einige Patientinnen und Patienten gibt, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Skoliose oder Wirbelsäulenversteifung nicht möglich ist, oder die sich aufgrund einer technisch schwierigen bzw. nur CT-gesteuerten intrathekalen Applikation von Nusinersen und der damit verbundenen Risiken nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten liegt nach Einschätzung der klinischen Sachverständigen bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3.

Unter Berücksichtigung der Äußerungen der klinischen Sachverständigen können im Rahmen der für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, zwei Teilpopulationen identifiziert werden. Einerseits existiert eine Teilpopulation, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt.

Entsprechend erfolgt eine Aufteilung in die nachfolgenden Teilpopulationen:

c1: Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt:

Für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, ist ein alleiniger Vergleich gegenüber BSC in der Regel nicht ausreichend. Eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre möglich, wenn für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen nicht infrage kam. Es ist jedoch auf Basis der vorhandenen Informationen davon auszugehen, dass Nusinersen für einen relevanten Anteil der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 eine zugelassene und grundsätzlich geeignete Therapieoption gewesen wäre.

Die Studie SUNFISH ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Teilpopulation mit SMA Typ 3 abzuleiten.

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 die vorliegende Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 eine relevante Therapieoption darstellen.

c2: Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt:

Für Patientinnen und Patienten, für die Nusinersen aufgrund der intrathekalen Applikation nicht in Frage kommt, kommt nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Für diese

Teilpopulation können die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Teilpopulation mit SMA Typ 3 traten bis zu Monat 12 keine Todesfälle auf.

Morbidität

MFM-32 (Grob- und Feinmotorik)

Der MFM-32 untersucht die motorische Funktion speziell bei Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen einschließlich der SMA. Das Instrument umfasst 32 Testelemente, die die physische Funktion in 3 Dimensionen bewerten (Stehen/ Positionswechsel/ Gehen; axiale und proximale motorische Funktion; distale motorische Funktion der Extremitäten). Die Testelemente werden jeweils mit einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0 (die Aufgabe kann nicht begonnen werden) bis 3 (die Aufgabe wird vollständig und „normal“ ausgeführt) bewertet. Die Summe der Punkte wird auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Motorik bedeuten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Gesamtscore Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der MFM-32-Gesamtpunktzahl um ≥ 3 bzw. ≥ 0 Punkte) vor. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Gesamtscore in Form der Mittelwertdifferenzen dargestellt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim MFM-32 um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE

Mit dem HFMSE können motorische Fähigkeiten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 ab einem Alter von 2 Jahren überprüft werden. Das Instrument umfasst 33 Testelemente und operationalisiert überwiegend grobmotorische Funktionen (Positionswechsel im Liegen, Krabbeln, Aufstehen über den Kniestand, Stehen, Gehen und Springen). Die Testelemente werden jeweils auf einer Drei-Punkte-Skala von 0 (ist nicht in der Lage,) bis 2 (ist ohne Hilfe in der Lage) bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 66 ergibt. Höhere Werte bedeuten eine bessere motorische Funktionalität.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen (Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der HFMSE-Gesamtpunktzahl um ≥ 2 bzw. ≥ 0 Punkte) vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer

vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim HFMSE um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Revised Upper Limb Module - RULM

Der RULM ist ein Instrument zur Untersuchung der motorischen Funktion der oberen Extremitäten bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3. Validität und Reliabilität wurden gezeigt. Das Instrument umfasst 19 Elemente zur Testung der proximalen und distalen motorischen Funktionen der Arme und Hände sowie ein Eingangs-Element zur Klassifikation der Funktionalität. 18 der 19 Testelemente werden mit einer Drei-Punkte-Skala von 0 (ist nicht in der Lage) bis 2 (ist ohne Schwierigkeiten in der Lage) und 1 Testelement mit einer Zwei-Punkte-Skala bewertet, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 37 ergibt. Eine höhere Gesamtpunktzahl entspricht einem besseren Funktionsstatus.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse in Form von Mittelwertdifferenzen und von Responderanalysen vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden nicht dargestellt, da es sich beim RULM um eine komplexe Skala handelt und die gewählten Responsekriterien nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments entsprechen.

Für die mittlere Veränderung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

SMA Independence Scale (SMAIS)

Der SMAIS wurde laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers speziell für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 entwickelt, um die funktionsbezogene Unabhängigkeit zu bewerten. Er enthält 29 Testelemente, mit denen bewertet wird, wie viel Unterstützung innerhalb der letzten 7 Tage von einer anderen Person benötigt wird, um Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Da der Unternehmer keine Validierung für den SMAIS vorlegt und in der Studie mehrere andere und validierte Morbiditäts-Instrumente eingesetzt wurden, wird auf eine zusätzliche Betrachtung des SMAIS verzichtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Visuelle Analogskala (VAS) wurde nur von Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre ausgefüllt. Für die mittlere Veränderung zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden Ereignisse miterhoben, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Da für die Nutzenbewertung Auswertungen ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, relevant sind, werden die Ergebnisse zu den SUEs nicht dargestellt. Bis zu Monat 12 traten keine Abbrüche wegen UEs auf. Für das spezifische UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Risdiplam gegenüber BSC. Insgesamt wird in der Kategorie der Nebenwirkungen weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC abgeleitet.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, werden aus der Studie SUNFISH die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine kleine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, bei denen die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht möglich ist, oder die sich aufgrund der Risiken einer intrathekalen Applikation nicht zu einer Nusinersen-Therapie entschließen. Für diese kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nur der in der Studie SUNFISH eingesetzte Komparator BSC infrage.

Für die Mortalität und die Endpunkte MFM-32, HFMSE und EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt RULM der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC, der als relevanter Effekt interpretiert wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den SUEs nicht berücksichtigt, da keine Auswertungen ohne Ereignisse vorliegen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Teilpopulation traten bis zu Monat 12 keine Abbrüche wegen UEs auf. Insgesamt wird in der Kategorie der Nebenwirkungen weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC abgeleitet.

Die vorliegenden Daten sind mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH behelfsweise für die vergleichsweise kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, herangezogen werden.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt unter Berücksichtigung des in der Studie SUNFISH gezeigten Vorteils bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten (RULM) ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, der aufgrund der großen Unsicherheiten der herangezogenen Studiendaten vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens

Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich für präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA ab einem Alter von 2 Monaten in Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen SMN2-Genkopien 2 verschiedene Patientenpopulationen. Dabei wird davon ausgegangen, dass Patienten mit nur 1 SMN2-Genkopie bereits pränatal bzw. bei Geburt schwer symptomatisch und folglich nicht von der Patientenpopulation der präsymptomatischen Patienten umfasst sind.

d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor. 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

d2) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC“ bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens liegen keine Daten vor. 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-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 des neuen Arzneimittels „Evrysdi“ mit dem Wirkstoff Risdiplam, welches als Orphan Drug zugelassen wurde. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA jedoch unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden soll. Risdiplam ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 5 Patientengruppen unterschieden.

a) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für einen Vergleich zwischen Risdiplam und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien FIREFISH (1-armige Studie mit Risdiplam) und ENDEAR (RCT mit Nusinersen) vor. Die Patientencharakteristika der betrachteten Populationen der Studien FIREFISH und ENDEAR sind bezüglich bestimmter Merkmale zum Alter und Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten vergleichbar. Auf Basis der Ausschlusskriterien der Studien ist jedoch davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hat. Da sich die vom Unternehmer vorgelegte Matching-adjusted-indirect Comparison (MAIC)-Analyse nicht eignet, wird vorliegend der „naive“ Vergleich betrachtet. Für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung sowie die Einzelkomponente dauerhafte Beatmung zeigt sich ein deutlich statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risdiplam. Die vorgelegten Daten sind aufgrund der großen Unsicherheiten des Vergleichs nur schwer interpretierbar. Die beobachteten Unterschiede legen aber nahe, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 unter Berücksichtigung der anhand von Daten aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien („naiver Vergleich“) angenommenen Nicht-Unterlegenheit, einem erwarteten Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer intrathekalen Injektion und unter besonderer Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Nusinersen, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

b) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Für Risdiplam berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die für die Fragestellung relevante Teilpopulation der RCT-Studie SUNFISH, in der nicht gehfähige Patientinnen und Patienten mit klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder 3 entweder Risdiplam oder Placebo erhielten. Für einen Vergleich gegenüber Nusinersen identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studien CHERISH und EMBRACE. Bei der Überprüfung der Ähnlichkeit der

Studien stellt der pharmazeutische Unternehmer jedoch maßgebliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Alters und der Erkrankungsdauer fest und schlussfolgert, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien nicht gegeben ist.

Zusammenfassend ist auf Basis der identifizierten Studien ein adjustierter indirekter Vergleich von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 nicht möglich. 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 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 eine relevante Therapieoption darstellen

c) Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer die Placebo-kontrollierte Studie SUNFISH heran.

Die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen können als hinreichende Umsetzung einer BSC-Therapie angesehen werden. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Sachverständigen deutlich gemacht, dass bei ca. 15% der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 die intrathekale Injektion mit Nusinersen aufgrund z.B. einer ausgeprägten Skoliose oder dem damit verbundenen Risiko als Therapieoption nicht infrage kommt.

Es erfolgt eine Aufteilung in die nachfolgenden Teilpopulationen:

c1: Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt:

Für Patientinnen und Patienten, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen infrage kommt, ist der Zusatznutzen nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC, geeignet gewesen wäre.

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 die vorliegende Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3 eine relevante Therapieoption darstellen.

c2: Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt:

Da für diese Teilpopulation nur BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, werden die Daten der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH für diese berücksichtigt.

Bei der Mortalität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, bei der Morbidität zeigt sich nur für die motorischen Funktion der oberen Extremitäten ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zum Vorteil von Risdiplam gegenüber BSC. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt weder ein Vor-, noch ein Nachteil für Risdiplam gegenüber BSC.

Die vorliegenden Daten sind aufgrund der Übertragung von Ergebnissen der Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie SUNFISH auf die vergleichsweise kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, mit sehr großen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich für Risdiplam zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt, unter Berücksichtigung des gezeigten Vorteils bei der motorischen Funktion der oberen Extremitäten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber BSC, der aufgrund der großen Unsicherheiten der herangezogenen Studiendaten vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

d1) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor. 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

d2) präsymptomatische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine Daten vor. 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 ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

2.2 Anzahl der 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. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene geschätzte Anzahl prävalenter Patientinnen und Patienten höher als im vorangegangenen Verfahren. Dies ist in den unterschiedlichen Quellen und Herleitungswegen zur Prävalenz begründet. Während im vorangegangenen Verfahren die Prävalenz für das Jahr 2007 direkt aus einer Quelle entnommen wurde, leitet der pharmazeutische Unternehmer in dem vorliegenden Dossier die Prävalenz über die Inzidenz und die Krankheitsdauer getrennt nach SMA-Typen anhand mehrerer Quellen her. Aufgrund der längeren durchschnittlichen Krankheitsdauer und einer entsprechend höheren Anzahl prävalenter Fälle ergibt sich insbesondere der verhältnismäßig hohe Anteil für Patientinnen und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3).

Um den Unsicherheiten der unterschiedlichen Herleitungswegen gerecht zu werden, wird im vorliegenden Beschluss für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und für die Gruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 2 bzw. mit 5q-SMA Typ 3 eine breitere Spanne aus den Angaben aus dem vorliegenden Dossier und dem vorangegangenen Verfahren abgebildet. Die geringfügigen Abweichungen der Zielpopulationen aufgrund der Anwendungsgebiete können dabei vernachlässigt werden, da davon ausgegangen wird, dass diese mit der breiten Spanne abgebildet sind.

Eine verlässliche Angabe zur Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA ist derzeit nicht möglich. Dies wird nachfolgend begründet:

Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen² könnte bezogen auf die Gesamtpopulation an SMA Patienten in Deutschland ein Anhaltspunkt für die Anzahl der präsymptomatischen Patienten abgeleitet werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da davon auszugehen ist, dass bisher nur sehr wenige präsymptomatische Patienten in Deutschland identifiziert wurden. Eine Diagnose vor Symptombeginn wurde wahrscheinlich vorwiegend aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt und hat entsprechend nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation der SMA Patienten in Deutschland erfasst. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patienten, die vor Symptombeginn und nach Symptombeginn diagnostiziert werden, zukünftig ändert, da die SMA in Deutschland im Jahr 2021 in das allgemeine Neugeborenen-Screening eingeführt wurde.

² Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020

Da davon auszugehen ist, dass das Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte SMA einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der in Deutschland präsymptomatisch diagnostizierten Patienten, im Sinne einer erwarteten Zunahme, hat, wird im vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patienten mit 5q-SMA verzichtet.

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: 28. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risdiplam soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte 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: 15. September 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ für unter 1-jährige Kinder (7,6 kg Körpergewicht) und Erwachsene (77 kg) zugrunde gelegt.³

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	1 x täglich	365	1	365
Patientengruppe c1, c2 und d2				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a, b und d1				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Patientengruppe c1 und d2				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Patientengruppe c2				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam	0,2 mg/kg = 1,52 mg -	1,5 mg -	1 x 1,5 mg -	365	547,5 mg -
	5 mg	5 mg	1 x 5 mg		1 825 mg
Patientengruppe c1, 2 und d2					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a, b und d1					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Patientengruppe c1 und d2					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientengruppe c2					
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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risdiplam	60 mg PLE	10 943,06 €	1,77 €	621,68 €	10 319,61 €
Patientengruppe c1, c2 und d2					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen 12 mg	1 ILO	92 473,94 €	1,77 €	5.280,63 €	87 191,54 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PLE = Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tabax: 15. September 2021

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 von 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
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6,5	Nicht quantifizierbar
Folgejahre	Nicht quantifizierbar	3	Nicht quantifizierbar

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 20. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 23. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risdiplam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2021 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 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Oktober 2021 übermittelt.

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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. September 2021 21. September 2021 5. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken