

# 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)  
Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen – Änderung

Vom 21. September 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>5</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

In seiner Sitzung am 4. Februar 2021 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf den Internetseiten des G-BA hat sich unter Berücksichtigung des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Risdiplam vom 21. Oktober 2021 eine Weiterentwicklung bezüglich des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ergeben. Am 20. Juli 2023 hat Risdiplam zudem die Positive Opinion der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Anwendungsgebietserweiterung für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten erhalten. Die Zulassung für die Anwendungsgebietserweiterung für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten ist am 16. August 2023 erfolgt.

Hierdurch ergeben sich Änderungen bezüglich der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) durch den G-BA.

### **Zu den Änderungen im Einzelnen**

Der Wirkstoff Risdiplam wurde am 26. März 2021 zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens, zugelassen.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 für den Wirkstoff Risdiplam einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Risdiplam gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 ausgesprochen. Ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von

Risdiplam gegenüber „Best-Supportive-Care“ wurde 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, festgestellt. Für alle weiteren Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 1 stützt sich auf einen „naiven“ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, bei dem jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die signifikanten Unterschiede zugunsten Risdiplams allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Aufgrund der beobachteten Unterschiede kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist. Darüber hinaus wird angenommen, dass die orale Gabe von Risdiplam im Vergleich zur intrathekalen Gabe von Nusinersen einen spürbaren Vorteil, insbesondere bei jüngeren Kindern, aufweist. Die vorhandene Evidenz für den Wirkstoff Risdiplam ist zusammenfassend zwar limitiert, weist jedoch für die bezogen auf die SMA Typen größte Patientengruppe (Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1) darauf hin, dass Risdiplam Nusinersen nicht unterlegen ist.

Da mit der Zulassung des Wirkstoffs Risdiplam nur Daten von symptomatischen SMA Patientinnen und Patienten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen vorlagen, hat der G-BA für diesen Wirkstoff am 21. Juli 2022 ebenfalls die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Im schriftlichen Beteiligungsverfahren für den Wirkstoff Risdiplam wies die AkdÄ darauf hin, dass sich die Verordnung der für die SMA zugelassenen Wirkstoffe im Versorgungsalltag aufgrund mangelnder direkt vergleichender Studiendaten auch nach dem Zulassungsstatus der Arzneimittel richte. Von Seiten der klinischen Fachgesellschaften und Vertretern des SMartCARE Registers wurde zudem argumentiert, dass nach aktueller Datenlage etwa 90-95% aller betroffenen Kinder mit SMA im Neugeborenen Screening detektiert und im Falle des Vorliegens von  $\leq 3$  SMN2-Kopien sofort behandelt werden. Daher sei insbesondere für die Gruppe der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit bis 3 Kopien des SMN2-Gens anzunehmen, dass ohne Erweiterung der Zulassung von Risdiplam auf die ersten beiden Lebensmonate keine ausreichenden mit Risdiplam therapierten Patienten und Patientinnen zur Verfügung stehen.

Der Wirkstoff Risdiplam hat am 20. Juli 2023 eine Positive Opinion der Zulassungsbehörde (EMA) für die Erweiterung der bestehenden Indikation auf Patientinnen und Patienten mit SMA im Alter von 0 bis 2 Monaten erhalten. Die Zulassung für die Anwendungsgebietserweiterung für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten ist am 16. August 2023 erfolgt.

Unter Berücksichtigung der obigen Aspekte und der Zulassungserweiterung von Risdiplam erachtet der G-BA Risdiplam als einen relevanten Komparator für die Forderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abeparvovec, weshalb die dem vorliegenden Beschluss zugrundeliegende Anpassung der AM-RL als sachgerecht und notwendig angesehen wird. Auf Basis der aktuellen Evidenz und unter Berücksichtigung des aktuellen deutschen Versorgungskontextes bestimmt der G-BA für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziierten SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patienten mit 5q-assoziierten SMA und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA und symptomatische Patienten mit 5q-assoziierten SMA und einer klinisch

diagnostizierten Typ-2-SMA und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Risdiplam als Komparator für die geforderte anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Onasemnogen-Abepravovec.

Bei der Beurteilung wurden folgende Kriterien herangezogen:

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

Für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie sind neben dem Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec die Wirkstoffe Nusinersen und Risdiplam zugelassen.

Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen und ein Beschluss für Risdiplam für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten nach § 35a SGB V vor. Mit Schreiben vom 27. Juli 2021 wurde der pharmazeutische Unternehmer des Wirkstoffes Risdiplam zur Dossiereinreichung bezüglich der Patientinnen und Patienten im Alter von 0-2 Monaten aufgefordert.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Risdiplam als Komparator für die anwendungsbegleitende Studie definiert. Die Festlegung von Risdiplam als Bestandteil des Komparators „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Entsprechend der genannten Ausführungen sollen für die vorliegend geforderte Patientenpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V im Komparator-Arm Daten von mit Nusinersen-behandelten Patientinnen und Patienten und Daten von mit Risdiplam-behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden.

Diese Änderung ist im Rahmen eines Addendums zum Studienprotokoll und zum Statistischen Analyseplan für die AbD-Studie für den Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec entsprechend den Vorgaben der VerfO umzusetzen und gemeinsam mit der 1. Zwischenanalyse zur Überprüfung vorzulegen. Die auf Basis der 1. Zwischenanalyse seitens des pharmazeutischen

Unternehmers vorzunehmende endgültige Fallzahlschätzung soll die Änderung des Komparators bereits berücksichtigen.

Das auf Basis der vorliegenden Änderung des Komparators notwendigen Anpassungen des Studienprotokolls und des SAP sind dem G-BA bis zum 4. Februar 2024 vorzulegen.

Eine Auswertung der basierend auf dem angepassten Studienprotokoll und SAP erhobenen Daten zum geänderten Komparator „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Risdiplam“ ist dem G-BA (erstmalig) im Zuge der 2. Zwischenanalyse vorzulegen.

### **3. Beteiligung nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V**

Der Änderungsbeschluss und die Tragenden Gründe wurden den nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V zu Beteiligten zur schriftlichen Beteiligung übermittelt. Die Frist für die Abgabe der schriftlichen Beteiligungen war der 23. August 2023.

### **4. 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.

### **5. Verfahrensablauf**

Im Nachgang zur Beschlussfassung vom 4. Februar 2021 über eine Änderung der AM-RL Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Onasemnogen-Abeparvovec hat sich unter Berücksichtigung des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Risdiplam vom 21. Oktober 2021 eine Weiterentwicklung bezüglich des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ergeben. Am 20. Juli 2023 hat Risdiplam zudem die Positive Opinion der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Anwendungsgebietserweiterung für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten erhalten.

Hierdurch ergeben sich Änderungen an den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. August 2023 die schriftliche Beteiligung der nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V zu Beteiligten einstimmig beschlossen.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	17. April 2023 15. Mai 2023 18. Juli 2023 3. August 2023	Beratung über eine Änderung der AM-RL: Forderung einer AbD und von Auswertungen ( <i>Änderung des Komparators</i> )
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage über die Änderung der Forderung einer AbD und von Auswertungen ( <i>Änderung des Komparators</i> )  Einleitung des Beteiligungsverfahrens
AG AbD	7. September 2023	Auswertung der schriftlichen Beteiligung  Erstellung Beschlussvorlage für die Änderung der Forderung einer AbD und von Auswertungen ( <i>Änderung des Komparators</i> )
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschluss über eine Änderung der AM-RL: Forderung einer AbD und von Auswertungen ( <i>Änderung des Komparators</i> )

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken