

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I).....	12
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III).....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Klassifikationskriterien der zentralen SMA-Typen.....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-15: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Übersicht der dargestellten Evidenz im vorliegenden Nutzendossier 11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
RULM	Revised Upper Limb Module
SMA	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Risdiplam
Handelsname:	Evrysdi®
ATC-Code:	M09AX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43589
Pharmazentralnummer (PZN)	15882833
ICD-10-GM-Code	G12.0, G12.1
Alpha-ID	I75613 G12.0 83330 Hoffmann-Werdnig-Krankheit I3473 G12.0 Infantile spinale Muskelatrophie Typ I I3474 G12.0 Muskelatrophie Typ I I83147 G12.0 Muskuläre Werdnig-Hoffmann-Atrophie I119808 G12.0 83330 Proximale spinale Muskelatrophie Typ I I24180 G12.0 Werdnig-Hoffmann-Syndrom I85612 G12.1 83419 Juvenile Form der spinalen Muskelatrophie (Typ III) I85613 G12.1 Kindheitsform der spinalen Muskelatrophie (Typ II) I75608 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Krankheit I3475 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Syndrom I125148 G12.1 70 Proximale spinale Muskelatrophie I120036 G12.1 83419 Proximale spinale Muskelatrophie Typ III I3477 G12.1 83419 Spinale juvenile Muskelatrophie I3476 G12.1 Spinale Muskelatrophie beim Erwachsenen I79508 G12.1 Welander-Syndrom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Evrysdi® wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.	26.03.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i> -Gens.	SMA Typ I und II: Nusinersen SMA Typ III: Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In der Indikation 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) fanden zwischen 2015 und 2019 insgesamt vier Beratungsgespräche nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (ZVT) statt. Mit Schreiben vom 3. März 2020 teilte der G-BA der Roche Pharma AG eine Änderung der ZVT für SMA Typ II mit. Daraus ergibt sich folgende vom G-BA festgelegte ZVT:

- Für Patienten mit SMA Typ I: Nusinersen
- Für Patienten mit SMA Typ II: Nusinersen
- Für Patienten mit SMA Typ III: Best Supportive Care (BSC)
- Für Patienten mit SMA Typ IV: BSC

Den Festlegungen wird für a) bis c) gefolgt. Wie in Modul 3 erläutert wird eine Manifestation der SMA im Erwachsenenalter historisch als SMA Typ IV bezeichnet. Dieser existiert im Versorgungskontext nach Rücksprache mit Fachexperten nicht. Die *Survival of Motor Neuron (SMN)2*-Kopienzahl korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend. Die alleinige Betrachtung der *SMN2*-Kopienzahl ist

nicht ausreichend für eine Klassifikation. Vor diesem Hintergrund erscheinen der klinische Erkrankungsverlauf und die Entwicklung des motorischen Funktionszustandes entscheidend für die Einteilung. Patienten, die keine oder mehr als vier *SMN2*-Genkopien aufweisen, kommen im Versorgungskontext fast nie vor. Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III. Diese Klassifikation der SMA wird im vorliegenden Nutzendossier verwendet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam (Evrysdi®) im Vergleich zu Nusinersen (Spinraza®) beruht für Patienten mit **SMA Typ I** auf den Ergebnissen eines Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Verglichen werden Patienten der Phase II/III-Studie FIREFISH gegenüber den mit der ZVT Nusinersen behandelten Patienten der randomisierten Phase III-Studie ENDEAR.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur ZVT Nusinersen für Patienten mit **SMA Typ II** wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs geprüft, welcher jedoch aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien nicht durchgeführt wurde. Daher liegen für die Population SMA Typ II keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Risdiplam im Vergleich zur ZVT BSC bei **SMA Typ III** erfolgt auf Basis der Phase II/III-Studie SUNFISH.

	SMA Typ I	SMA Typ II	SMA Typ III
Vergleich Risdiplam vs. ZVT			
ZVT	Nusinersen	Nusinersen	BSC
Studie	FIREFISH	SUNFISH	SUNFISH
Vergleich	MAIC vs. ZVT (FIREFISH vs. ENDEAR)	Prüfung indirekter Vergleich vs. ZVT (nicht durchführbar)	RCT vs. ZVT
Darstellung im Dossier (Kapitel)	Weitere Untersuchungen (4.3.2.3)	Indirekte Vergleiche auf Basis RCT (4.3.2.1)	RCT (4.3.1)

Abbildung 1-1: Übersicht der dargestellten Evidenz im vorliegenden Nutzendossier

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SMA Typ I

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. Nusinersen (SMA Typ I)

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)	HR: 0,27 [0,03; 0,68]	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	Dramatischer Effekt*: HR: 0,19 [0,06; 0,40]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität – Beatmungspflichtigkeit		
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	Dramatischer Effekt*: HR: 0,17 [0; 0,48]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität – Motorische Funktion		
CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	MW Unterschied: 5,44 [2,95; 8,05] Hedges' g: 0,76 [0,39; 1,13]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Patienten mit SUE	RR: 0,58 [0,35; 0,81]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Dramatischer Effekt*: RR: 0,20 [0,03; 0,56]	Erheblicher Zusatznutzen
Zusatznutzen		Erheblicher Zusatznutzen
*ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 kann nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden. Dies entspricht einem dramatischen Effekt. Im Falle von relativen Risiken < 1 entspricht dies dem relativen Risiko von 0,1 bis 0,2. Auf das Effektmaß der HR übertragen bedeutet dies eine HR von 0,1 bis 0,2		
Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, RR = relatives Risiko, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis		

SMA Typ III

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens – Risdiplam vs. BSC (SMA Typ III)

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – Motorische Funktion		
Grob- und Feinmotorik der oberen Extremitäten: RULM – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	LS MW (SE): 2,19 (0,74) Hedges' g: 0,91 [0,28; 1,53]	Geringer Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Patienten mit SUE	RR: 0,09 [0,01; 0,74]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Zusatznutzen		Geringer Zusatznutzen
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, LS = Kleinste Quadrate, MW = Mittelwert, RR = relatives Risiko, RULM = Revised Upper Limb Module, SE = Standardfehler, SUE = schwerwiegendes UE, UE = unerwünschtes Ereignis		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit SMA Typ I, ab einem Alter von zwei Monaten *	ja
	Patienten mit SMA Typ II, ab einem Alter von zwei Monaten*	nein
	Patienten mit SMA Typ III, ab einem Alter von zwei Monaten *	ja
<p>*Risdiplam wird angewendet zur Behandlung der SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i>-Gens. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insgesamt zeigt Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen bei Patienten mit SMA Typ I

- eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und einen dramatischen Effekt für die „Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung“. Risdiplam reduziert das Risiko, zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen, um über 80 % gegenüber Nusinersen.
- einen dramatischen Effekt für die „Zeit bis zur dauerhaften Beatmung“. Risdiplam zeigt gegenüber Nusinersen überlegene Wirksamkeit in der dramatischen Verringerung des Risikos, eine dauerhafte Beatmung zu benötigen, um über 80 %.
- eine beträchtliche Verbesserung der „motorischen Funktion in Hinblick auf die Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) Gesamtpunktzahl“. Unter einer Behandlung mit Risdiplam verbesserte sich die CHOP-INTEND Gesamtpunktzahl im Mittelwert um über fünf Punkte mehr vom Ausgangswert als unter Nusinersen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- ein sehr gutes Sicherheitsprofil mit beträchtlich weniger SUE sowie einem dramatischen Effekt bei Vermeidung von UE, die zum Therapieabbruch führten. Die Fortführung der Therapie ist für Patienten mit SMA Typ I essentiell, um die erreichte motorische Funktion zu erhalten und eine schnelle Progression zu verhindern.

Der Zusatznutzen wurde über einen MAIC demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet. In der Gesamtschau hat Risdiplam im Vergleich zu Nusinersen einen *erheblichen Zusatznutzen*.

Zusammenfassend hat Risdiplam im Vergleich zu BSC bei Patienten mit SMA Typ III

- einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Verbesserung der motorischen Funktion. Risdiplam zeigt gegenüber BSC eine bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtpunktzahl des für die motorische Funktion der oberen Extremitäten spezifischen Revised Upper Limb Modules (RULM) um im Mittelwert 2,19 Punkte. Hedges' g zeigt einen großen Effekt und liegt mit dem unteren Rand des 95 %-KI über der Irrelevanzschwelle. Eine „Stabilisierung oder Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl um ≥ 0 Punkte“ erreichten über 70 % der Patienten unter Risdiplam, etwas über 40 % der Patienten unter BSC. Eine „Verbesserung der RULM Gesamtpunktzahl von ≥ 2 Punkten“ erzielten über 40 % der Patienten unter Risdiplam, aber weniger als ein Fünftel der Patienten unter BSC.
- einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in Bezug auf das verringerte Auftreten von SUE, die signifikant weniger unter Risdiplam als unter BSC auftraten; schwere UE traten numerisch weniger unter Risdiplam auf. Das sehr gute Sicherheitsprofil von Risdiplam wird dadurch bestätigt, dass keine UE mit Grad 4 und 5 sowie keine UE auftraten, die zu einem Behandlungsabbruch führten.

Der Zusatznutzen wurde über eine randomisierte kontrollierte, verblindete Studie demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Beleg**“ zugeordnet. In der Gesamtschau zeigt Risdiplam im Vergleich zu BSC einen *geringen Zusatznutzen*.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam sind alle Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA (Typ I–III) oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens.

Die SMA ist eine progressiv verlaufende seltene neurodegenerative Erkrankung, die durch ein nicht funktionsfähiges *SMN1*-Gen charakterisiert ist, welches bei SMA-Patienten zu einer verringerten Produktion des SMN-Proteins und einer herabgesetzten Überlebensfähigkeit spinaler Motoneurone führt. Daraus resultiert eine progrediente Muskelschwäche, die den zunehmenden Funktionsverlust der Muskulatur und eine Bewegungseinschränkung zufolge hat. Die SMA kann in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden (siehe Tabelle 1-10).

Tabelle 1-10: Klassifikationskriterien der zentralen SMA-Typen

SMA Typ*	Erreichter motorischer Meilenstein	Erstmanifestation der Symptomatik	Typische <i>SMN2</i> -Kopienzahl**	Typische Lebenserwartung (natürlicher Verlauf)
Typ I	kein freies Sitzen möglich	bis 6 Monate nach Geburt	1–2 (selten 3)	< 2 Jahre
Typ II	freies Sitzen, kein freies Stehen oder Gehen möglich	6–18 Monate	3 (selten 2 oder 4)	70 % der Patienten erreichen das 25. Lebensjahr
Typ III	freies Stehen und Gehen	> 18 Monate	3–4	fast normal

*Eine Manifestation der SMA im Erwachsenenalter wird historisch als SMA Typ IV bezeichnet. Im Versorgungskontext existiert der SMA Typ IV nach Rücksprache mit Fachexperten jedoch nicht.

**Die *SMN2*-Kopienzahl korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend. Die alleinige Betrachtung der *SMN2*-Kopienzahl ist nicht ausreichend für eine Klassifikation. Patienten, die keine oder mehr als vier *SMN2*-Genkopien aufweisen, kommen im Versorgungskontext fast nie vor. Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei SMA Typ I sind sowohl die Verlängerung des Überlebens, Vermeidung einer dauerhaften Beatmungstherapie, als auch das Erreichen motorischer Meilensteine patientenrelevante Therapieziele. Eine frühe Therapieinitiierung ist dafür von enormer Relevanz. Für schon länger erkrankte Patienten mit SMA Typ II und III ist eine Stabilisierung der Erkrankung und eine Verzögerung des Funktionsverlustes Therapieziel.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Indikation SMA gibt es drei zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapien, außerdem kommt BSC zum Einsatz.

Nusinersen ist eine intrathekal zu applizierende Therapie. Durch die Anwendungsform besteht grundsätzlich ein Risiko für Nebenwirkungen. Die Durchführung ist nicht bei allen Patienten möglich oder kann ein bildgebendes Verfahren zur Überwachung erfordern. Bei Säuglingen können eine Sedierung oder eine Vollnarkose notwendig sein. Die der Zulassung zugrunde liegende Evidenz umfasst keine Patienten, die älter als neun Jahre sind und sehr wenige Patienten mit SMA Typ III.

Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) kommt für ein limitiertes Patientenkollektiv in Frage. Klinische Studiendaten für die präsymptomatische SMA und SMA Typ I liegen nur für Patienten im Säuglingsalter und bis zu einem Körpergewicht von 13,5 kg vor. Daten zur Dauer der Wirksamkeit fehlen bisher.

Für Patienten, bei denen gegenwärtig ausschließlich **BSC** als Therapieoption in Frage kommt, besteht ein großer Bedarf für eine krankheitsmodifizierend wirkende und mit wenigen Risiken einhergehende Therapieoption.

Risdiplam ist die erste wirksame und sehr sichere orale Therapie für alle Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I-III ab einem Alter von zwei Monaten oder mit einer bis vier *SMN2*-Genkopien, die krankheitsmodifizierend und systemisch wirkt. Dies ermöglicht erstmals eine ambulante SMA-Therapie und erspart mögliche Nebenwirkungen einer intrathekal zu applizierenden Therapie. Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher. Es konnte gezeigt werden, dass Risdiplam auch bei Patienten eingesetzt werden kann, die bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie oder Gentherapie erhalten haben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i> -Gens.	1.781 ^b (1.310–2.006)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angaben umfassen ausschließlich über 2 Monate alte Patienten, die den SMA Typen I, II und III zugeordnet werden		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie der SMA	Patienten mit SMA Typ I, ab einem Alter von zwei Monaten*	Erheblich	151 (111–170)
		Patienten mit SMA Typ II, ab einem Alter von zwei Monaten*	Keine geeigneten Daten verfügbar	658 (484–741)
		Patienten mit SMA Typ III, ab einem Alter von zwei Monaten*	Gering	972 (715–1.095)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
*Risdiplam wird angewendet zur Behandlung der SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i> -Gens.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens	101.197,54 – 313.888,14
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapie der SMA	Nusinersen	SMA Typ I und II*	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 523.149,24 Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 261.574,62
		BSC	SMA Typ III*	patientenindividuell
<p>*Risdiplam wird angewendet zur Behandlung der SMA bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des <i>SMN2</i>-Gens. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Evrysdi[®] sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der SMA eingeleitet werden.

Die empfohlene einmal tägliche Dosis von Evrysdi[®] wird nach Alter und Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 1-15). Evrysdi[®] wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur selben Uhrzeit eingenommen.

Tabelle 1-15: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht

Alter und Körpergewicht	Empfohlene tägliche Dosis
2 Monate bis < 2 Jahre	0,20 mg/kg
≥ 2 Jahre (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 Jahre (≥ 20 kg)	5 mg

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielle embryofetale Toxizität, potenzielle Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Retinotoxizität

In tierexperimentellen Studien wurde embryofetale Toxizität beobachtet. Patienten im reproduktionsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und müssen während der Behandlung und nach der letzten Einnahme im Fall von weiblichen Patienten mindestens einen Monat lang und im Fall von männlichen Patienten mindestens vier Monate lang eine hoch zuverlässige Kontrazeption anwenden.

Aufgrund von Beobachtungen in tierexperimentellen Studien, sollten männliche Patienten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von vier Monaten nach der letzten Einnahme von Evrysdi[®] keinen Samen spenden. Die Auswirkungen von Evrysdi[®] auf die männliche Fertilität wurde bei Menschen nicht untersucht.

Die in den nicht-klinischen Studien zur Sicherheit beobachteten Auswirkungen von Evrysdi[®] auf die Netzhautstruktur wurden in klinischen Studien mit SMA-Patienten nicht beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allerdings sind die Langzeitdaten noch begrenzt. Die klinische Relevanz dieser nicht-klinischen Befunde bei Langzeitanwendung ist daher noch nicht bekannt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf In-vitro-Daten kann Risdiplam die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über MATE1 oder MATE2-K eliminiert werden, wie z. B. Metformin, erhöhen. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden lässt, sollten arzneimittelbezogene Toxizitäten überwacht und bei Bedarf eine Dosisreduzierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Das Potenzial für synergistische Effekte bei gleichzeitiger Anwendung von Risdiplam mit retinotoxischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter Retinotoxizität Vorsicht geboten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Männliche Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen beide während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach seiner letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Evrysdi® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Da über eine potenzielle gesundheitsschädigende Wirkung für den gestillten Säugling nichts bekannt ist, wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.

Wie nicht-klinische Befunde zeigen, kann die männliche Fertilität während der Behandlung beeinträchtigt sein. Aufgrund von Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien ist zu erwarten, dass die Auswirkungen auf die Spermien nach Absetzen von Risdiplam reversibel sind. Basierend auf nicht-klinischen Daten ist eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch Risdiplam nicht zu erwarten.