Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 3

5q-assoziierte spinale 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 22.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 3
Abkürzungsverzeichnis ... 4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 71

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der zentralen SMA-Typen (modifiziert nach (1, 8, 13, 14)) 10
Tabelle 3-2: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Prävalenz der SMA 18
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Inzidenz der SMA 19
Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz der SMA, nach Typ, für Deutschland 22
Tabelle 3-5: Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer bei SMA, nach Typ 24
Tabelle 3-6: Tabellarische Zusammenfassung der Modellschritte 25
Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation 26
Tabelle 3-8: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2021 26
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2021 bis 2026 28
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 29
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit SMA in 2021, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen 30
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 31
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (Risdiplam und ZVT) 45
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Risdiplam und ZVT) 46
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (Risdiplam und ZVT) 47
Tabelle 3-16: Kosten Risdiplam und der ZVT 49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Risdiplam und ZVT) 50
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 51
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Risdiplam und die ZVT pro Jahr (pro Patient) 51
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Risdiplam und die ZVT (pro Patient) 52
Tabelle 3-21: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht 56
Tabelle 3-22: Auswahl der Applikationsspritze für die verordnete tägliche Dosis: 58
Tabelle 3-23: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung 64
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (4) 65
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 70

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells 21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GNP	Deutsche Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination - 2
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MFM-32	Motor Function Measure – 32 items
RULM	Revised Upper Limb Module
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse 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 G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Risdiplam (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 *Survival of Motor Neuron (SMN)2*-Gens (1). Das Anwendungsgebiet der SMA kann primär in drei Typen

eingeteilt werden (für genauere Ausführungen siehe Kapitel 3.2.1, „SMA Typ IV“ und „*SMN2*-Kopienzahl“).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patienten mit SMA Typ I und SMA Typ II wird Nusinersen (Spinraza®) herangezogen. Für Patienten mit SMA Typ III wird Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßig angesehen.

Damit wird der vom Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) definierten ZVT primär gefolgt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es fanden insgesamt vier Beratungsgespräche nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ in der Indikation SMA statt. Drei dieser Beratungsgespräche fanden vor der durch die European Medicines Agency (EMA) erteilten Zulassung von Nusinersen (30.05.2017) statt: die Beratung 2015-B-095 am 12. Oktober 2015, die Beratung 2016-B-113 und Beratung 2016-B-112 am 23. September 2016 (2–4). Das vierte Beratungsgespräch fand am 31. Oktober 2019 und damit nach der Zulassung von Nusinersen statt (Beratung 2019-B-197) (5). Mit dem Schreiben vom 3. März 2020 teilte der G-BA der Roche Pharma AG eine Änderung der festgelegten ZVT für SMA Typ II mit (6). Folgende ZVT wurden im Beratungsgespräch am 31. Oktober 2019 und in dem genannten Schreiben vom G-BA festgelegt (5, 6):

a) Für Patienten mit SMA Typ I: Nusinersen

b) Für Patienten mit SMA Typ II: Nusinersen

c) Für Patienten mit SMA Typ III: BSC

d) Für Patienten mit SMA Typ IV: BSC

Den Festlegungen wird für a) bis c) gefolgt (für genauere Ausführungen siehe Kapitel 3.2.1, „SMA Typ IV“ und „*SMN2*-Kopienzahl“).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die Niederschriften der Beratungsgespräche zur SMA beim G-BA und das Informationsschreiben zur Änderung der ZVT für das Beratungsgespräch 2016-B-112.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-095: RG7800 zur Behandlung der infantilen spinalen Muskelatrophie; 12.10.2015.
3. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-113: Olesoxime zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie; 23.9.2016.
4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-112: RG7916 zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie: 2016-B-112; 23.9.2016.
5. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-197: RO7239361 in Kombination mit Risdiplam zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie: 2019-B-197; 31.10.2019.
6. G-BA. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-112: RG7916 zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie 03.03.2020; 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die progressiv verlaufende SMA ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Kindesalter (1, 2). Sie wurde auf Basis von zwei Fallberichten (eines 20 Monate alten- und eines dreijährigen Jungen) im Jahr 1891 von dem Grazer Neurologen Guido Werdnig erstmalig beschrieben (3), ehe im Jahr 1893 durch den Heidelberger Neurologen Johann Hoffmann der Begriff der „progressiven spinalen Muskelatrophien" in die medizinische Fachliteratur eingeführt wurde (4). Kugelberg und Welander beschrieben im Jahr 1956, dass sich die SMA klinisch auch im Jugendalter manifestieren kann (5). Im Jahr 1995 wurde schließlich der Funktionsverlust des *SMN1*-Gens als die zentrale und unabhängig vom Manifestationsalter und der klinischen Verlaufsform auftretende Erkrankungsursache identifiziert (6). Eine detaillierte Beschreibung der genetischen Ursache und Pathophysiologie der SMA werden in Modul 2 des vorliegenden Nutzendossiers vorgenommen, da auf Basis dieser Inhalte der Wirkmechanismus von Risdiplam charakterisiert wird.

Klinische Manifestation und Klassifikation der SMA

Gemäß der individuellen Ausprägung wird die SMA in der Literatur in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Es werden die Erscheinungsformen SMA Typ 0, I, II, III und IV beschrieben. Maßgebend für die Einteilung in die Schweregrade sind das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung und der maximal erreichte Entwicklungsgrad motorischer Funktionen (Sitzen, Stehen und Gehen) (7–9). Eine weitere zu berücksichtigende Komponente ist die Kopienzahl des *SMN2*-Gens (10). Hieraus ergibt sich die in Tabelle 3-1 dargestellte Einteilung, welche jedoch gegenwärtig unter wissenschaftlicher Diskussion steht.

Etwa 60 % der Betroffenen werden der SMA Typ I mit einem Erkrankungsalter vor dem sechsten Lebensmonat zugeordnet. Charakteristisch für diese Patienten sind das Nichterreichen zentraler motorischer Meilensteine (insbes. des freien Sitzens), die häufige Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung und eine geringe Lebenserwartung von unter zwei Jahren (1). Bei der SMA Typ 0 können zudem bereits pränatal Erkrankungsanzeichen auffallen (11, 12). Somit kann die SMA Typ 0 als schwere Verlaufsform der SMA Typ I betrachtet werden. Patienten mit SMA Typ II erreichen im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung die motorische Fähigkeit des Sitzens, während Patienten mit SMA Typ III die Gehfähigkeit erlernen (1). Aufgrund der Progredienz der SMA können ohne geeignete Therapie bereits erlernte motorische Fähigkeiten

im weiteren Erkrankungsverlauf wieder verloren gehen. Eine SMA Typ IV lässt sich nicht klar von einer SMA vom Typ III abgrenzen (8, 13). Auf diesen und einige weitere Aspekte der Einteilung, die gegenwärtig Bestandteil des wissenschaftlichen Diskurses sind, wird im Folgenden genauer eingegangen.

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der zentralen SMA-Typen (modifiziert nach (1, 8, 13, 14))

SMA Typ	**Erreichter motorischer Meilenstein**	**Erstmanifestation der Symptomatik**	**Typische *SMN2*-Kopienzahl**	**Typische Lebenserwartung (natürlicher Verlauf)**
Typ I inkl. Typ 0	kein freies Sitzen möglich	pränatal 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

SMA Typ 0

Der SMA Typ 0 beschreibt eine sich pränatal manifestierende bzw. kongenitale Form der Erkrankung, die mit einer hohen perinatalen Mortalität einhergeht (1, 15). Da sich diese Unterform der Erkrankung hinsichtlich des Zeitpunkts der Erstsymptomatik und des höchsten erreichten motorischen Meilensteins nicht maßgeblich von der SMA Typ I unterscheidet und lediglich durch die *SMN2*-Kopienzahl abgegrenzt werden kann, können beide Ausprägungen unter einer gemeinsamen Kategorie zusammengefasst werden (11, 12, 16, 17). In der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG vom 2. Oktober 2017 und in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Änderung der Angaben zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Nusinersen vom 16. Mai 2019 wird zusätzlich auf SMA Typ 0 (pränatale SMA) verwiesen (18, 19). Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Nusinersen bestätigt der G-BA in den Tragenden Gründen zudem, dass die Patientengruppe SMA Typ 0 in der Anzahl der Patienten mit SMA Typ I enthalten ist, und bewertet somit den Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht gesondert (19).

SMA Typ IV

Bisher wurde eine Manifestation im Erwachsenenalter als SMA Typ IV bezeichnet. Auch der G-BA hat in dem Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2019 den SMA Typ IV in seinen Ausführungen berücksichtigt (20). Aus der Niederschrift geht hervor, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine hinreichende Evidenz gibt, die gegen eine Existenz dieses SMA-Typs spräche (20). Im therapeutischen Versorgungskontext existiert der SMA Typ IV nach Rücksprache mit Fachexperten nicht (21–23). Im Beschluss zur Nutzenbewertung des

G-BA von Nusinersen wird zudem die Patientenzahl für SMA Typ IV mit der Patientenzahl für SMA Typ III zusammengefasst, da die Prävalenzrate von SMA Typ IV mit weniger als 5 % angegeben wird (19). Die dort zitierte Publikation verweist auf eine Arbeit, in welcher der Anteil von SMA Typ IV mit 2,2 % angegeben wird (24). Diese Angabe sollte daher eher im Sinne einer statistischen Hypothesenprüfung betrachtet werden, bei der aufgrund einer vernachlässigend geringen Zahl oder durch ein Artefakt verursacht geschlossen wird, dass SMA Typ IV nicht existiert. Dies wurde auch im Rahmen des Beratungsgespräches 2019-B-197 am 31.10.2019 diskutiert (20). Vor diesem Hintergrund wird auf eine Darstellung des SMA Typ IV im vorliegenden Nutzendossier verzichtet.

SMN2-Kopienzahl

Die *SMN2*-Kopienzahl korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA, dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend (25–27). 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 (28, 29). Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III (29). Daher basieren alle Darstellungen im vorliegenden Nutzendossier auf dieser Klassifikation.

Natürlicher Erkrankungsverlauf

Aufgrund der sich kontinuierlich progressiv entwickelnden Charakteristik der SMA und der Problematik, dass in der klinischen Praxis eine klare Abgrenzung der Typen häufig nicht möglich ist, wird die rein auf dem klinischen Phänotyp abzielende Einteilung nach SMA-Typen ebenfalls gegenwärtig noch kontrovers diskutiert (30). Die Betrachtung der klinischen SMA-Verläufe im Längsschnitt zeigt zudem, dass diese sehr heterogen sein können und eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen. Insbesondere bei den klinisch sehr heterogegen SMA Typen II und III ist der natürliche Verlauf der Erkrankung zu beachten: Bei nahezu allen Patienten wird die motorische Funktion im Erkrankungsverlauf unbehandelt schlechter (31). Aufgrund dieses Spektrums an klinischen Manifestationen innerhalb eines Erkrankungstyps können bereits eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufes und die Verhinderung einer weiteren Neurodegeneration als patientenrelevante Therapieziele erachtet werden.

Verfügbarkeit krankheitsmodifizierender Therapien

Ohne Therapie verläuft die SMA Typ I meist innerhalb von 18 Monaten letal, während bei den SMA Typen II und III aufgrund einer sich im späteren Verlauf ausprägenden Neurodegeneration bereits erlernte Fähigkeiten (z. B. das Laufen und das Stehen) wieder verlernt werden können (32). Die Verfügbarkeit krankheitsmodifizierender Therapien kann die klare Zuordnung frühzeitig therapierter Patienten mit SMA zu den definierten SMA Typen erschweren oder modifizierte Klassifizierungskriterien notwendig werden lassen (33). Bei SMA Typ I können durch frühzeitige Therapie eine Verlängerung des Überlebens und ein Erlernen bisher unerreichbarer motorischer Meilensteine erzielt werden. Bei den

SMA Typen II und III ist jedoch überwiegend das Aufhalten der Krankheitsprogression im Sinne einer Stabilisierung bereits als Therapieerfolg zu werten. Dies wurde in umfangreichen Patientenbefragungen bestätigt, die von der Dachgesellschaft der europäischen Patienten- und Forschungsorganisationen (SMA Europe) durchgeführt wurden: Hierin bewerteten 96,5 % der befragten Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung als therapeutischen Erfolg (34).

Verlaufsbeurteilung der SMA

Eine zentrale Komponente in der Beurteilung des klinischen Verlaufs einer SMA ist die motorische Funktion. Das zentrale Messinstrument zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung sind motorische Funktionstests. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit SMA die Ergebnisse aus motorischen Funktionstests in hohem Maße mit den Ergebnissen aus apparativen Tests (z. B. elektrophysiologische Messungen) und aus bildgebenden Verfahren (z. B. Quantifizierung der Muskelmasse mittels Magnetresonanztomographie) korrelieren (35).

Bei der Auswahl eines Tests zur Evaluation des motorischen Funktionszustandes sind das Altersspektrum der untersuchten Patienten und deren motorisches Entwicklungs- und Funktionsniveau (z. B. Gehfähigkeit und Niveau der Feinkoordination) zu beachten (15, 36). Zur Evaluation des motorischen Funktionszustandes bei SMA Typ I kommen insbesondere die Tests „Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders" (CHOP-INTEND), „Hammersmith Infant Neurological Examination" (HINE-2) und „ Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition " (BSID-III) zur Anwendung (37–44). Im Anwendungsgebiet SMA Typ II und Typ III spielen die Tests „Motor Function Measure–32 Items" (MFM-32), „Hammersmith Functional Motor Scale Extended" (HFMSE) und „Revised Upper Limb Module" (RULM) eine bedeutende Rolle (45–54). Eine detaillierte Beschreibung dieser Testverfahren wird in Modul vier des vorliegenden Nutzendossiers vorgenommen.

Die Auswirkungen des natürlichen Verlaufs einer SMA werden deutlich, wenn die Entwicklung des motorischen Funktionsniveaus anhand des Erreichens von motorischen Meilensteinen in Relation zur regelhaften Entwicklung gesetzt wird: Während im Rahmen der physiologischen Entwicklung Kinder das freie Sitzen im Median in einem Alter von 6,5 Monaten und das selbstständige Gehen im Median in einem Alter von 12,8 Monaten erlernen, werden diese zentralen Entwicklungsmeilensteine bei Patienten mit SMA Typ I (freies Sitzen) und SMA Typ II (selbständiges Gehen) nie erreicht (55). Ab Symptombeginn zeigt sich anstelle von motorischer Entwicklung eine Retardierung bzw. ein Funktionsverlust, so dass bei SMA Typ II und SMA Typ III bereits erreichte motorische Meilensteine im Verlauf der Erkrankung wieder verloren gehen (56).

Abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose, des SMA Typs und des individuellen Erkrankungsverlaufs kann bei SMA Typ I eine motorische Entwicklung erst möglich gemacht werden. Insbesondere jedoch für SMA Typ III ist eine Stabilisierung des klinischen Zustandes durch Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des motorischen Funktionszustandes ein patientenrelevantes Therapieziel.

Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam

Als Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam im deutschen Versorgungskontext werden alle 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 definiert (57). Aufgrund des natürlich-progredienten Verlaufes der SMA sollte die Einleitung einer Therapie mit Risdiplam zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Nachdem der Funktionsverlust des Gens *SMN1* als zentrale Erkrankungsursache der SMA identifiziert wurde, gab es insbesondere in den letzten fünf Jahren enorme therapeutische Fortschritte, so dass mit Nusinersen bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie und mit Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) eine Gentherapie verfügbar sind (6, 14, 58). Während vor Zulassung dieser Therapien das Therapieziel der SMA überwiegend in einem reaktiven Management krankheitsassoziierter Symptome bestand, konnten die Therapieziele und -erwartungen deutlich angehoben werden: Insbesondere bei früh therapierter SMA Typ I sind nun eine Verbesserung der motorischen Funktion und der Atemfunktion sowie ein längeres Überleben realistisch (33). Entscheidend für die Definition des individuellen Therapieziels ist das frühestmögliche Ansetzen der Therapie zu einem Zeitpunkt, zu dem Motoneurone noch nicht irreversibel geschädigt sind (33, 59). Insbesondere bei SMA Typ II und SMA Typ III stellt trotz des maßgeblichen therapeutischen Fortschritts in vielen Fällen bereits eine Stabilisierung der Grunderkrankung einen klinisch relevanten Behandlungserfolg dar (33, 34, 59). Vor diesem Hintergrund wurde in einem aktuellen Beschluss des G-BA die SMA in das erweiterte Neugeborenen-Screening aufgenommen (60).

Nusinersen

Das intrathekal zu applizierende Antisense-Oligonukleotid Nusinersen erhielt als erste den Spleißprozess modifizierende Therapie im Juni 2017 die Zulassung für die Therapie der SMA in Europa (61, 62). Es handelt sich um eine intrathekal zu applizierende krankheitsmodifizierende Therapie, bei der synthetisch hergestellte kurzkettige Nukleinsäuren durch spezifische Bindung an Nukleinsäuresequenzen die Genexpression modifizieren (63, 64). Die der Zulassung zugrunde liegende Evidenz umfasst keine Patienten, die älter als neun Jahre sind, und nur sehr wenige Patienten, die eine SMA Typ III haben (65–68). Aktuell liegen erste versorgungsnahe Daten aus verschiedenen Studienprojekten vor (69–71). Es existieren weitere Limitationen einer Therapie mit Nusinersen:

- Insbesondere bei schwerer Skoliose ist nicht bei allen Patienten eine intrathekale Therapie möglich. Als häufige Komplikation einer SMA betrifft die schwere Skoliose einen Großteil der Patienten, so dass oft operative Maßnahmen, wie etwa eine Spondylodese, erforderlich werden (72). Bei einliegenden Implantaten ist die Durchführung einer intrathekalen Injektion mit dem Auftreten von Risiken und Komplikationen verbunden bzw. gar nicht möglich (73).

- Vor allem bei Patienten im Säuglingsalter sind für die Durchführung einer intrathekalen Injektion eine Sedierung oder eine Vollnarkose und ein hoher Personalaufwand notwendig. Die Fachinformation zu Nusinersen weist darauf hin, dass gegebenenfalls ein bildgebendes Verfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion in Betracht zu ziehen ist (62). Daher sind die Patienten einer langfristig relevanten Strahlenbelastung ausgesetzt (74–76).

- Es besteht ein Risiko für Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der intrathekalen Injektion. In der Fachinformation zu Nusinersen werden als mögliche Nebenwirkungen der Therapie unter anderem das häufige bzw. sehr häufige Auftreten von Kopfschmerzen, Erbrechen und Rückenschmerzen sowie in Einzelfällen ein kommunizierender Hydrozephalus genannt (62, 77).

Onasemnogen-Abeparvovec

Onasemnogen-Abeparvovec ist die erste seit dem 18.05.2020 zugelassene Gentherapie für SMA (78). Es wird einmalig intravenös appliziert. (79). Die EMA erteilte die Zulassung für Patienten, bei denen beide *SMN1*-Allele mutiert sind und die klinische Diagnose einer SMA Typ I vorliegt oder bei denen bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens vorhanden sind (80, 81). Als Therapieoption im Anwendungsgebiet kommt Onasemnogen-Abeparvovec für ein limitiertes Patientenkollektiv in Frage. Die Evidenzgrundlage umfasst nur einen kleinen Teil der in der Zulassung abgebildeten Population (80). Klinische Studiendaten für die präsymptomatische SMA und SMA Typ I liegen nur für Patienten im Säuglingsalter und bis zu einem maximalen Körpergewicht von 13,5 kg vor (82). Daten zur Dauer der Wirksamkeit fehlen bisher (78, 80, 83, 84). In Einzelfällen kam es nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec zum Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie - dazu wurde am 18.03.2021 ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht (85). Es existieren weitere Limitationen einer Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec:

- Präexistierende, neutralisierende Antikörper können eine erfolgreiche Therapie a priori verhindern, weshalb seropositive Individuen vom Entwicklungsprogramm ausgeschlossen wurden (80, 86).

- Eine erneute Applikation ist nach bisherigen Erkenntnissen nicht angezeigt (78, 87).

- Das mutagene Potential von Gentherapien ist noch nicht abschließend geklärt (78, 88).

BSC

Für Patienten, die aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht für eine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec in Frage kommen oder aufgrund einer fortgeschrittenen Neurodegeneration nicht von ihr profitieren, ist BSC gegenwärtig die einzig verfügbare Therapieoption. Als BSC im deutschen Versorgungskontext wird diejenige Therapie verstanden, die situativ eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (89, 90).

Unter fehlender Kausaltherapie kann die Menge an funktionsfähigem SMN-Protein nicht gesteigert und das für die SMA charakteristische Absterben von Motoneuronen nicht verhindert werden. Dadurch tritt auch bei Patienten mit eher mild verlaufender SMA Typ II oder Typ III langfristig eine Atrophie der Muskulatur auf (91). Eine Atrophie bewegungsrelevanter Skelettmuskulatur reduziert die Mobilität und damit den wichtigsten Stimulus für muskuläres Wachstum, wodurch sich die Muskelatrophie weiter ausprägt und zu sekundären Komplikationen am aktiven und passiven Bewegungsapparat, wie z. B. Kontrakturen, Osteoporose und chronischen Schmerzsyndromen, führen kann (92–94). Zudem spielt Bewegungsmangel eine zentrale Rolle in der Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen (95–97). 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.

Empfehlungen der Fachgesellschaften

Es existieren keine deutschen Leitlinien, in denen die Therapie von Nusinersen reflektiert wird. 2017 führte die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) aus, dass alle Patienten mit einer molekulargenetisch gesicherten SMA-Diagnose bei Therapiewunsch und nach eingehender ärztlicher Aufklärung in Abwesenheit anderer Therapieoptionen mit Nusinersen behandelt werden sollten, wenn keine medizinischen Kontraindikationen vorliegen und eine intrathekale Injektion möglich ist (98). Die Ausarbeitung dieser Empfehlung erfolgte mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (99). 2018 beschrieb die internationale „SMA Care Group“ im zweiten Teil der Empfehlungen für den Therapiestandard in der SMA die Rolle von Nusinersen. Für eine Behandlung sind neben der konstitutionellen Eignung der Patienten auch eine verlässliche Infrastruktur für die intrathekale Injektion und die Zeit der Nachbeobachtung unabdingbare Voraussetzungen (100–102).

Bezüglich des Einsatzes von Onasemnogen-Abeparvovec gibt es seit 2020 ein von europäischen Experten für neuromuskuläre Erkrankungen verfasstes „ad hoc“-Konsensuspapier mit Richtlinien zur Patientenselektion, Sicherheitsaspekten, Langzeit-Verlaufskontrolle und Qualifikation der Behandler (82). In einem Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der DGM wird 2020 ergänzend empfohlen, dass die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec ausschließlich unter strengen Sicherheitsauflagen durch entsprechend qualifizierte und

erfahrene neuromuskuläre Behandlungszentren erfolgen sollte (83). Dies wird auch durch die Maßnahmen zur Qualitätsgesicherten Anwendung des G-BA gefordert (84).

Die Grundkomponenten von BSC im Kontext der SMA werden in den Empfehlungen der „SMA Care Group“ beschrieben (100, 101). Im Fokus der lebenslangen symptomatischen Therapie von Patienten mit SMA stehen situativ angepasste Maßnahmen aus den Bereichen der Physio- und Ergotherapie sowie Rehabilitationsmedizin, enterale oder nasogastrale Sondenernährung, Beatmung und Sekretmanagement, orthopädische Therapie von Skoliose und Gelenkkontrakturen und die Hilfsmittelversorgung, um Patienten eine möglichst große Selbständigkeit zu ermöglichen (67).

Risdiplam und Deckung des therapeutischen Bedarfs

Risdiplam ist aufgrund seines umfassenden und breit angelegten Studienprogramms die erste zugelassene orale Therapie für Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I-III oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens, eignet sich in nahezu jeder klinischen Situation und führte in klinischen Studien bei zugelassener Dosierung im Liquor und im Blut zu einer relevanten Erhöhung der SMN-Proteinkonzentration (103–107). Es konnte gezeigt werden, dass Risdiplam auch bei Patienten eingesetzt werden kann, die bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie oder Gentherapie erhalten haben (106). Risdiplam weist weitere vorteilhafte Eigenschaften auf:

- Die orale Darreichungsform von Risdiplam ermöglicht erstmals eine ambulante oder häusliche krankheitsmodifizierende SMA-Therapie.

- Die Verwendung von Risdiplam erspart mögliche Nebenwirkungen sowie zusätzlichen Aufwand und Belastungen, die mit einer intrathekal zu applizierenden Therapie verbunden sind.

- Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher (57).

- Als niedermolekulare Verbindung hat Risdiplam durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke eine systemische Wirkung und wirkt somit innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems (57, 108, 109).

- Risdiplam zeichnet sich durch eine sichere Anwendung und ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus (57).

Zusammenfassend stellt Risdiplam die erste wirksame und sichere Therapie für alle Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I–III oder mit einer bis vier *SMN2*-Genkopien dar, die krankheitsmodifizierend und systemisch wirkend als orale Darreichungsform angewendet wird (57).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Risdiplam ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert: Patienten ab einem Alter von zwei Monaten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I–III oder mit einer bis vier *SMN2*-Genkopien (57). In der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), wird zwischen der infantilen Form (ICD-10 Code G12.0), bei der sich die Erkrankung im Säuglingsalter bis zu sechs Monaten klinisch manifestiert, und Patienten mit einem Krankheitsbeginn nach sechs Monaten (ICD-10 Code G12.1) unterschieden. Eine in der Literatur verbreitete Einteilung hingegen unterscheidet bis zu vier Schweregrade (1, 8, 13, 14). Im vorliegenden Nutzendossier wird, wie unter Kapitel 3.2.1 beschrieben, die SMA in drei Typen (Typ I–III) eingeteilt.

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die deutschlandweite Registerdaten bisher nicht zur Verfügung stehen. Daher wurde zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE, ergänzt durch eine Handsuche (Schneeballsystem), durchgeführt. Da es sich bei der SMA um eine genetisch bedingte Krankheit handelt, wurde die Suchstrategie mit Blick auf den Versorgungskontext auf epidemiologische Studien aus Europa und Nordamerika begrenzt. Eine weitere Einschränkung war die Suche nach Studien mit einem Erhebungszeitraum ab dem Jahr 2000, da Veränderungen in Diagnostik und Therapie auch Einfluss auf epidemiologische Kennzahlen haben können. Die Suchstrategie der orientierenden Recherche ist als Quelle hinterlegt (110).

Prävalenz der SMA

In Tabelle 3-2 sind die Ergebnisse der Literatursuche zur Prävalenz der SMA in Europa und Nordamerika zusammengefasst. Epidemiologische Studien mit Prävalenzdaten für Deutschland konnten bei der Suche nicht identifiziert werden.

Nur bei Arkblad et al. (2009), Norwood et al. (2009), Rasmussen et al. (2012) und Rose et al. (2018) handelt es sich um epidemiologische Studien (111–114). Da deren Studiendesign eine erhebliche Variation aufweist ist auch die Spanne der dargestellten Ergebnisse entsprechend groß. Unter Hinzunahme der Literaturreviews von Lally et al. (2017) und Verhaart et al. (2017) könnten jährlich ein bis drei Personen je 100.000 Einwohner an SMA erkrankt sein, wobei rund 10 % Typ I, mehr als 40 % Typ II und knapp 50 % Typ III zuzuordnen wären (115, 116).

Tabelle 3-2: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Prävalenz der SMA

Autor, Jahr **Land, Region**	**Studie**	**Prävalenz** **(je 100.000 Einwohner)**
Arkblad et al., 2009 **West-Schweden (111)**	Populationsbezogene Studie, Abfrage aller Kliniken, humangenetischer und pathologischer Institute und Register nach Patienten mit nachgewiesener *SMN1*-Gendeletion/Mutation	Punktprävalenz (31.12.2006) 3,20 (SMA Typ I–III, < 16 Jahre)
Lally et al., 2017 **USA (115)**	Review mit indirekter Prävalenzschätzung der SMA auf Basis einer niedrigen (8,5), mittleren (9,4) und hohen (10,3) Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) und Überlebensraten ausschließlich aus den USA bzw. gepoolt mit europäischen und australischen Daten	Ein-Jahresprävalenz (2016)[a] 2,45–2,71–2,96 (alle Typen) 0,33–0,37–0,40 (SMA Typ I) 1,03–1,14–1,25 (SMA Typ II) 1,09–1,20–1,32 (SMA Typ III)
Norwood et al., 2009 **Nord-England (112)**	Populationsbezogene Studie, Patienten mit klinischer Diagnose aus verschiedenen Zentren mit zusätzlichem Nachweis einer *SMN1*-Gendeletion/Mutation	Punktprävalenz (01.08.2007) 1,87 (alle SMA Typen) 0,10 (SMA Typ I) 0,57 (SMA Typ II) 0,64 (SMA Typ III) 0,57 (trotz klinischem Befund kein genetischer Nachweis möglich)[b]
Rasmussen et al., 2012 **Süd-Ost-Norwegen (113)**	Multizentrische Anfrage bei Neuropädiatern zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Verdacht auf oder nachgewiesener neuromuskulärer Erkrankung	Punktprävalenz (01.08.2005) 2,5 (alle SMA Typen, <18 Jahre)
Rose et al., 2019 **Ontario, Canada (114)**	Retrospektive Analyse von Abrechnungsdaten zur ambulanten und stationären Versorgung von Patienten mit SMA in den Jahren 2000-2014	1-Jahresprävalenz (2014) < 0,2 (alle SMA Typen <18 Jahre) 0,8 (alle SMA Typen ≥18 Jahre)
Verhaart et al., 2017 **Europa (116)**	Literaturreview	1-Jahresprävalenz (1983-2007)[c] 2,31 (alle Typen) 0,14 (SMA Typ I) 1,07 (SMA Typ II) 1,00 (SMA Typ III)
Spanne	1,0 – 3,20 (alle SMA Typen) 0,10 – 0,4 (SMA Typ I) 0,57 – 1,25 (SMA Typ II) 0,64 – 1,32 (SMA Typ III)	

a: Eigene Umrechnung von Fallzahlen in Raten anhand einer U.S. Bevölkerung von 324.212.040 in 2016 (117); Die dargestellte Spanne basiert auf einer Variation der Inzidenz (8,5; 9,4; 10,3) je 100.000 Einwohner unter Verwendung der gepoolten Überlebensraten aus den USA, Europa und Australien (115, 117)

b: Bei etwa einem Drittel der Patienten mit SMA ist kein Nachweis einer *SMN1*-Gendeletion/Mutation möglich (109, 112, 118)

c: Eigene Berechnung, nach Patienten gewichtete mittlere Prävalenz aus Europa stammenden Studien. Die Berechnung ist in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt (110)

Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Inzidenz der SMA

Bei der orientierenden Literaturrecherche zur Inzidenz der SMA konnte nur eine Studie mit Daten aus Deutschland identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um ein Screening auf SMA durchgeführt an 80 % bzw. 40 % aller Neugeborenen in den Bundesländern Bayern und Nordrhein-Westfalen in 2018/2019 (119). Den Autoren zufolge konnte bei 1,33 je 10.000 Lebendgeborenen eine *SMN1*-Gendeletion/Mutation nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3-3). Eine weitere Handsuche ergab die Studie von König et al. (2019), die alle neuromuskulären Zentren, humangenetischen Institute und Register in Deutschland nach Patienten mit SMA, geboren zwischen 1995 und 2017 in Deutschland, befragt hat (120). Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, variiert die jährliche Inzidenz in diesem Zeitraum von 0,27 (Minimum) bis 1,36 (Maximum), um einen medianen Wert von 8,7 je 10.000 Lebendgeborene. Bei König et al. wurden fast die Hälfte aller Patienten der SMA Typ I, etwa ein Drittel der SMA Typ II und nur noch rund ein Fünftel der SMA Typ III zugeordnet. Insgesamt befindet sich der mediane Wert von König et al. und die Verteilung der SMA Typen in einem mittleren Bereich der in Tabelle 3-3 gelisteten Literaturangaben. Wie aus der dargestellten Inzidenzspanne in der letzten Zeile ersichtlich, liegt nur der Anteil von SMA Typ II bei König et al. eher im oberen Bereich.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Inzidenz der SMA

Autor, Jahr **Land, Region**	**Studie**	**Bezugsjahr** **Inzidenz** **(je 10.000 Lebendgeborene)**
Arkblad et al., 2009 **West-Schweden (111)**	Populationsbezogene Studie, Abfrage aller Kliniken, humangenetischer und pathologischer Institute und Register; nur Patienten mit nachgewiesener *SMN1*-Gendeletion/Mutation	2006 0,85 (alle SMA Typen)[a] 42,4 % (SMA Typ I) 24,7 % (SMA Typ II) 32,9 % (SMA Typ III)
König et al. 2019 **Deutschland (120)**	Retrospektive Studie, Abfrage sämtlicher neuromuskulärer Zentren, humangenetischer Institute und Patientenregister in Deutschland zu Patienten mit SMA, die zwischen 1995 und 2017 geboren wurden	1995 - 2017 Minimum: 0,27 (1995,1997) Maximum: 1,36 (2014) Q_{25}[b]: 0,64 Q_{50}[b]: 0,87 Q_{75}[b]: 0,98 SMA Typ I: 47,5 % SMA Typ II: 32,3 % SMA Typ III: 20,3 %
Lally et al., 2017 **USA (115)**	Review mit indirekter Prävalenzschätzung der SMA auf Basis einer niedrigen (8,5), mittleren (9,4) und hohen (10,3) Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) und Überlebensraten ausschließlich aus den USA bzw. gepoolt mit europäischen und australischen Daten	Inzidenz (2016) 0,85–0,94–1,03 (alle SMA Typen) SMA Typ I: 58 % SMA Typ II: 29 % SMA Typ III: 13 %

Autor, Jahr **Land, Region**	**Studie**	**Bezugsjahr** **Inzidenz** **(je 10.000 Lebendgeborene)**
Sugarman et al., 2012 **USA (2)**	Hochdurchsatzsequenzierung von n = 68.471 Screening-Datensätzen ergab eine Trägerfrequenz von 1/54 und einer Detektionsrate von 91,2 % über die sechs größten ethnischen Gruppen in den USA hinweg	0,91 (alle SMA Typen)[c]
Verhaart et al., 2017 **Europa (116)**	Literaturreview	1960–2006 0,61–1,78 (alle SMA Typen)[d] 0,36–0,98 (SMA Typ I)[d] 0,09–0,53 (SMA Typ II)[d] 0,07–0,59 (SMA Typ III)[d]
Vill et al. (2019) (119) **Czibere et al. (2020) (121)** **Müller-Felber et al. (2020) (122)** **Bayern und NRW**	Landesweites Neugeborenenscreening; die einzelnen Publikationen beschreiben die Ergebnisse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten; der derzeit aktuelle Datensatz ist in der Publikation von Müller-Felber et al. enthalten	2018–2019 1,36 (mit *SMN1*-Gendeletion/Mutation)[e]
Spanne	0,27 – 1,78 (alle SMA Typen) 42,4 % – 58 % (SMA Typ I)[f] 19 % – 32,3 % (SMA Typ II)[f] 13 % – 40,0 % (SMA Typ III)[f]	

a: Eigene Umrechnung von 1/11.800 Lebendgeborene (SMA Typ I: 42 %, SMA Typ II: 24 %, SMA Typ III: 33 %)

b: Eigene Berechnung, 25 %, 50 % (Median) und 75 % Quantil

c: Eigene Umrechnung von 1/11.000 Lebendgeborene

d: Eigene Berechnung, nach Patienten gewichtete mittlere Inzidenz aus Europa stammenden Studien. Die Berechnung ist in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt (110)

e: Eigene Umrechnung von 1/7.524 Lebendgeborene

f: Bei der Bildung der Spanne für SMA Typ I–III wurden nur die Angaben Arkblad et al. (2009), König et al. (2019), Lally et al. (2017) und Müller-Felber et al. berücksichtigt (111, 115, 120, 122–124)

Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die jüngeren Daten zur Prävalenz der SMA stammen nicht aus Deutschland oder beziehen sich auf lediglich einen Zeitpunkt bzw. ein bestimmtes Jahr. Nur die Angaben von König et al. (2019) zur Inzidenz der SMA in Deutschland nach Schweregrad werden als aktuell und belastbar bewertet, da dort alle neuromuskulären Zentren, humangenetischen Institute und Register in Deutschland zu Patienten mit SMA, geboren zwischen 1995 und 2017, befragt worden sind. Daher wurde ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell unter Verwendung der Daten von König et al. erstellt. Die Ableitung der Zielpopulation erfolgte anhand gepoolter Überlebenszeiten, die eine einfache Abschätzung der durchschnittlichen

Krankheitsdauer, nach SMA Typ getrennt, und damit eine Prävalenzschätzung ermöglichte. Eine Modellvalidierung anhand zweier alternativer Ansätze wird im Anschluss dargestellt.

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt nach SMA Typ getrennt und orientiert sich an der Einteilung der SMA nach Schweregrad gemäß Tabelle 3-1. Das Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation ist in Abbildung 1 dargestellt.

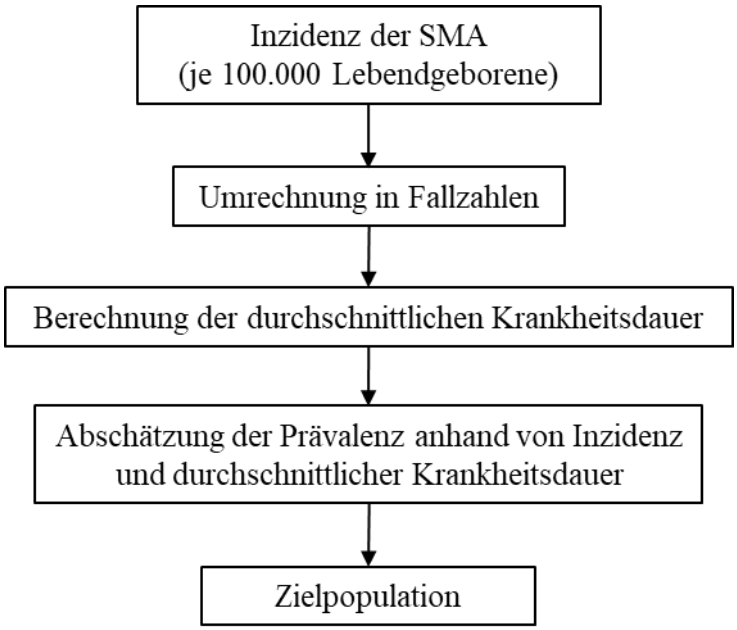

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Spanne der Zielpopulation dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (110).

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Bei einer retrospektiven Analyse von rund 70.000 Gesundheitsakten der U.S. amerikanischen Datenbank Optum® waren 58 % der Patienten mit SMA weiblich und 42 % männlich (125). Daten zur Geschlechterverteilung der SMA in Deutschland waren nicht verfügbar. Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs der Erkrankung ist eine geschlechtsabhängig unterschiedliche Inzidenz aus theoretischer Sicht nicht anzunehmen. Daher wurde auf eine nach Geschlecht getrennte Berechnung der Zielpopulation verzichtet.

- Weitere Faktoren wie z. B. die Gehfähigkeit bei Patienten mit SMA wurden ebenfalls nicht im Modell berücksichtigt. Eine Publikation von Zerres et al. (1997) zeigt die Abhängigkeit der Gehfähigkeit bei SMA Typ III vom Lebensalter und Alter bei Erstmanifestation der Symptomatik (126). Die nach Patienten gewichtete Wahrscheinlichkeit 30 Jahre nach Krankheitsausbruch noch mindestens 100 m weit gehen zu können beträgt demnach 42 % (137/329).
- Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen, so dass sich die hier gezeigten Patientenzahlen von SMA Typ I, II und III nicht immer zur Gesamtzahl aufaddieren.

Patienten mit einer SMA

Ad (1) Berechnung der Inzidenz (je 100.000) Lebendgeborene

Nur die Publikation von König et al. (2019) lieferte aktuelle Daten zur Inzidenz der SMA für Gesamtdeutschland. In der retrospektiven Studie wurden alle neuromuskulären Zentren, humangenetischen Institute und Register in Deutschland zu Patienten mit SMA, geboren zwischen 1995 und 2017, befragt. Von insgesamt 2.059 Meldungen verblieben nach Entfernung von Dubletten 1.287 Patienten (120). König et al. berechneten deren jährliche Inzidenz je 10.000 Lebendgeborene für den oben genannten Zeitraum: Die niedrigsten Werte wurden 1995 (0,27) und 1997 (0,27), die höchsten 2001 (1,10) und 2014 (1,36) registriert. Einer eigenen Berechnung nach beträgt der mediane Wert 0,87 bzw. 8,7 je 100.000 Lebendgeborene.

Eine Eingruppierung nach SMA Typ lieferten König et al. zufolge nur die neuromuskulären Zentren und Patientenregister. Die Patientendaten der humangenetischen Institute enthielten Informationen zum Alter bei Diagnose, anhand deren eine Klassifikation nach SMA Typ durch die Autoren erfolgte. Zu 38 Patienten lagen auch diesbezüglich keine Angaben vor. Die absoluten und relativen Anteile der verschiedenen Typen an der SMA insgesamt sowie deren Anteil an der medianen Inzidenz (8,7 je 100.000 Lebendgeborene) sind in Tabelle 3-4 gezeigt.

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz der SMA, nach Typ, für Deutschland

SMA Typ	Klinische Diagnostik	Zeitpunkt der genetischen Diagnostik	Anteil	Mediane Inzidenz (8,7 je 100.000 Lebendgeborene)
SMA Typ I	n = 273	n = 320 < 6 Monate	47,5 % ((273+320)/1.249[a])	4,1 (47,5 %*8,7[b])
SMA Typ II	n = 296	n = 107 6–18 Monate	32,3 % ((296+107)/1.249[a])	2,8 (32,3 %*8,7[b])
SMA Typ III	n = 155	n = 98 < 18 Monate	20,3 % ((155+98)/1.249[a])	1,8 (20,3 %*8,7[b])

a: 1.287 Patienten abzüglich 38 Patienten ohne Angaben zu klinischer/genetischer Diagnostik ergeben 1.249 Patienten (120)
b: Eigene Berechnung, mediane Inzidenz der SMA in Deutschland (120)
Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Ad (2) Berechnung der inzidenten Fallzahlen

Das Statistische Bundesamt weist keine Prognose der Lebendgeborenen aus. Daher erfolgte die Umrechnung der medianen Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) aus Tabelle 3-4 in Fallzahlen anhand einer Multiplikation mit der Anzahl der unter Einjährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Hier wurde die Variante 6 mit einer niedrigen Geburtenrate, relativ alten Bevölkerung und einem höheren Wanderungssaldo gewählt, die 782.000 unter Einjährige im Kalenderjahr 2021 prognostiziert (127). Unter Annahme einer stabilen Entwicklung der Inzidenz, d. h. unter Konstanthaltung der medianen Inzidenz aus Tabelle 3-4 ergeben sich für 2021 68 Lebendgeborene mit SMA (SMA Typ I: 32; SMA Typ II: 22; SMA Typ III: 14).

Ad (3) Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer

Unter der Annahme, dass die Bevölkerungsentwicklung stabil bleibt, also ein Gleichgewicht zwischen Zu- und Abwanderung besteht und das Verhältnis zwischen Geburt- und Sterberate sich nicht verändert, wird das Verhältnis von krank und gesund in der Bevölkerung durch Inzidenz und durchschnittliche Krankheitsdauer bestimmt (128). In anderen Worten formuliert, lässt sich die Prävalenz (*P*) durch die Multiplikation der Inzidenz (*I*) mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer (KD) abschätzen. Dieses Grundprinzip der Epidemiologie haben z. B. Modig et al. (2017) zur Bestimmung der prävalenten Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Schweden angewandt und soll auch im vorliegenden epidemiologischen Modell Anwendung finden (129). Dem demografischen Wandel wurde bereits in Ad (1) und (2) durch die Prognose der Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) und Umrechnung in Fallzahlen Rechnung getragen.

Zur Abschätzung der durchschnittlichen Krankheitsdauer, als Quotient von Prävalenz und Inzidenz (*KD=P/I*), wurde die Publikation von Lally et al. (2017) herangezogen. Dort sind sechs zweifaktorielle Modelle gezeigt, die mithilfe der Variation von Inzidenz (8,5; 9,4; 10,3 je 100.000 Lebendgeborene) und Überlebenswahrscheinlichkeit (nur U.S. amerikanische Daten bzw. gepoolte Daten aus den USA, Europa und Australien) die Prävalenz der SMA nach Typ berechnen (115). Nur die Variation der Überlebenswahrscheinlichkeit hat einen Einfluss auf die durchschnittliche Krankheitsdauer. Diese ist bei Verwendung der gepoolten Überlebenszeitdaten bei SMA Typ I und II kürzer.

Für die Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer wurde das Modell mit der gepoolten Überlebenszeitwahrscheinlichkeit sowie der mittleren Inzidenz (9,4 je 100.000 Lebendgeborene) gewählt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Berechnung der durchschnittlichen Krankheitsdauer bei SMA, nach Typ

SMA Typ	**Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene)[a]**	**Inzidenz (Fallzahlen) *I***	**Prävalenz (Fallzahlen) *P***	**Durchschnittliche Krankheitsdauer *KD=I/P***
SMA Typ I	5,5[a] (58 %)[b]	215[c] (58 %)[b]	1.180[d] (14 %)[e]	5,5 Jahre (1.180/215)
SMA Typ II	2,7[a] (29 %)[b]	107[c] (29 %)[b]	3.682[d] (42 %)[e]	34.3 Jahre (3.682/107)
SMA Typ III	1,2[a] (13 %)[b]	48[c] (13 %)[b]	3.875[d] (44 %)[e]	80,5 Jahre (3.875/48)
Gesamt	9,4[a] (100 %)[b]	370[c] (100 %)[b]	8.737[d] (100 %)[e]	23,6 Jahre (8.737/370)

a: Modell mit einer mittleren Inzidenz der SMA von 9,4 (je 100.000 Lebendgeborene) (115)

b: Verteilung der SMA Typen an der Inzidenz (115)

c: Die Multiplikation der Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) mit den Lebendgeborenen in den USA in 2016 (n=3.941.109), dividiert durch 100.000 ergaben die inzidenten Fallzahlen (115, 117)

d: Modell mit Überlebenszeiten aus den USA, Europa und Australien (115)

e: Eigene Berechnung (110)

Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 3-5 zufolge beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer bei SMA 23,6 Jahre (SMA Typ I: 5,5; SMA Typ II: 34,3; SMA Typ III: 80,5). Da es sich bei der SMA um eine genetische Erkrankung handelt, die nicht heilbar ist, deren Progression somit höchstens verlangsamt werden kann, sind diese Werte mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung gleichzusetzen.

Ad (4) Berechnung der prävalenten Fallzahlen

Die Multiplikation der inzidenten Fallzahlen aus Ad (2) mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer bzw. Lebenserwartung aus Tabelle 3-5 ergeben die prävalenten Fallzahlen der SMA nach Typ. Diese Vorgehensweise führt jedoch zu einer Überschätzung der Zielpopulation, da diese auch unter zwei Monate alte Patienten umfasst, die gemäß Fachinformation nicht im Anwendungsgebiet von Risdiplam enthalten sind. Deren Abschätzung erfolgt unter der Annahme, dass sich die Geburten in Deutschland über das Jahr gleich verteilen und dass die im November und Dezember Geborenen mit SMA nicht mehr im selben Jahr mit Risdiplam behandelt werden können. Diese machen daher 16,7 % (zwei von 12 Monate) der 68 inzidenten Fälle aus Ad (3) aus und müssen von den prävalenten Fallzahlen abgezogen werden. Durch diese Vorgehensweise ergibt sich für das Kalenderjahr 2021 eine Zielpopulation mit 2.027 Patienten (SMA Typ I: 172; SMA Typ II: 749; SMA Typ III: 1.107).

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die mediane Inzidenz der SMA (8,7 je 100.000 Lebendgeborene) für Deutschland in 2021 insgesamt und nach SMA Typ getrennt (SMA Typ I: 4,1; SMA Typ II: 2,8; SMA Typ III: 1,8) berechnet. Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts ergab 68

Lebendgeborene mit SMA (SMA Typ I: 32; SMA Typ II: 22; SMA Typ III: 14) im selben Jahr. Die Schätzung der prävalenten Fallzahlen erfolgte anhand einer Multiplikation der inzidenten Fallzahlen mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer bzw. Lebenserwartung bei SMA, nach SMA Typ getrennt (SMA Typ I: 5,5 Jahre; SMA Typ II: 34,3 Jahre; SMA Typ III: 80,5 Jahre). Nach Abzug von 11 unter zwei Monate alten Patienten ergab sich eine Zielpopulation von 2.027 Patienten mit SMA (SMA Typ I: 172; SMA Typ II: 749; SMA Typ III: 1.107) im Einreichungsjahr des Dossiers.

Tabelle 3-6: Tabellarische Zusammenfassung der Modellschritte

Ad	Angaben für Deutschland in 2021	SMA Typ I	SMA Typ II	SMA Typ III	Gesamt
1)	Inzidenz der SMA (je 100.000 Lebendgeborene)[a]	4,1	2,8	1,8	8,7
2)	Inzidenz der SMA (Fallzahlen)[b]	32	22	14	68
3)	Durchschnittliche Krankheitsdauer bei SMA in Jahren[c]	5,5	34,3	80,5	23,6
4)	Zielpopulation: Patienten mit SMA in Deutschland[d]	172	749	1.107	2.027

Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt.

a: Eigene Berechnung, mediane Inzidenz der SMA von 1995 bis 2017 in Deutschland (120)

b: Eigene Berechnung, Multiplikation der medianen Inzidenz mit den unter Einjährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose Variante 6 (G1-L2-W2) (127)

c: Eigene Berechnung, Quotient von Prävalenz und Inzidenz unter Verwendung gepoolter Überlebensraten aus den USA, Europa und Australien (siehe Tabelle 3-5) (115, 117)

d: Eigene Berechnung, Multiplikation der inzidenten Fallzahlen aus Ad (2) mit der Krankheitsdauer aus Ad (3) abzüglich 11 unter zwei Monate alten Patienten (110, 115, 117, 120)

Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells werden für Deutschland im Kalenderjahr 2021 2.027 Patienten mit SMA (SMA Typ I: 172; SMA Typ II: 749; SMA Typ III: 1.107) geschätzt, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen (siehe Tabelle 3-6).

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten

Für die Prävalenz der SMA in Deutschland liegen keine aktuellen Daten vor. Die Studie von Thieme et al. (1993) wurde in dem vorliegenden epidemiologischen Modell nicht berücksichtigt, da die neueren diagnostischen Methoden und Behandlungsmöglichkeiten heute eine Änderung der epidemiologischen Kennzahlen bewirken dürften (130). Damit verblieb zur Bildung einer Unsicherheitsspanne die einzig für Deutschland verfügbare Quelle von König et al. (2019) und die Variation des Modellparameters Inzidenz (120).

Ad (1) Berechnung der Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene)

Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne wurden die Inzidenzdaten von König et al. in vier umfanggleiche Teile (Quartile) geteilt. Das mittlere Quartil ($Q_{50\,\%}$) entspricht dem Median, welcher die nach Größe geordneten Inzidenzdaten in zwei Hälften teilt. Dieser wurde bei der Berechnung des plausibelsten Werts verwendet. Für die Bildung einer Unter- und Obergrenze wurde das untere Quartil ($Q_{25\,\%}$) bzw. obere Quartil ($Q_{75\,\%}$) herangezogen. Diese Werte teilen

die nach Größe geordneten Inzidenzdaten so, dass 25 % bzw. 75 % aller Werte kleiner sind. Alle weiteren Berechnungsschritte erfolgten analog Ad (1) bis (4): die typenspezifische Verteilung lieferte König et al., die Krankheitsdauer, nach SMA Typ, Lally et al. (2017) (115). Die verwendete Parametervariation ist in Tabelle 3-7 gezeigt.

Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene)	**Untergrenze[a]**	**Plausibelster Wert[b]**	**Obergrenze[c]**
SMA Typ I	3,0	4,1	4,7
SMA Typ II	2,1	2,8	3,2
SMA Typ III	1,3	1,8	2,0
Gesamt	6,4	8,7	9,8

a: Eigene Berechnung, unteres Quartil ($Q_{25\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995 und 2017 (110, 120)
b: Eigene Berechnung, mittleres Quartil bzw. Median ($Q_{50\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995 und 2017 (110, 120)
c: Eigene Berechnung, oberes Quartil ($Q_{75\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995–2017 (110, 120)
Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Durch die in Tabelle 3-7 gezeigte Parametervariation ergab sich eine Unter- und Obergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2021

	Untergrenze	**Plausibelster Wert**	**Obergrenze**
SMA Typ I	127	172	194
SMA Typ II	551	749	843
SMA Typ III	814	1.107	1.246
Gesamt	1.491	2.027	2.284

Angaben umfassen ausschließlich über zwei Monate alte Patienten (110)
Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

Fazit

Die Zielpopulation von Risdiplam umfasst 2.027 Patienten mit SMA (SMA Typ I: 172; SMA Typ II: 749; SMA Typ III: 1.107). Während der Anteil der Patienten mit SMA Typ I und II durch die lebensverlängernde Wirkung neuer Therapien unterschätzt sein könnte, liegt bei Patienten mit SMA Typ III eher eine Überschätzung vor. Die Lebenserwartung entspricht im Modell der der Normalbevölkerung. Diese Annahme findet sich zwar in vielen Publikationen wieder, ist aber empirisch ohne Beleg (24, 115, 126, 131–133).

Insgesamt scheint die Patientenzahl in einer plausiblen Größenordnung zu liegen, wie die beiden folgenden alternativen Ansätze zur Berechnung der Prävalenz der SMA in Deutschland zeigen.

Eine Abschätzung der durchschnittlichen Lebenserwartung ermöglichen auch die Daten zur Übersterblichkeit (Exzess-Mortalität) bei SMA von Hall et al. (2019), jedoch nicht nach SMA Typ getrennt (125). In ihrer retrospektiven Analyse von rund 70.000 Gesundheitsakten der U.S. amerikanischen Datenbank Optum® konnten die Autoren 5.810 Patienten mit SMA in einem Beobachtungszeitraum von 2007 und 2016 identifizieren. Diese Patienten wurden mit einer Stichprobe gleichen Umfangs nach Alter und Geschlecht gepaart (Kontrollgruppe). Die absolute Mortalitätsrate (je 100.000 Personenjahre) der Patienten mit SMA betrug 1.319, die der Kontrollgruppe 635, was einer Übersterblichkeit um den Faktor 2,1 (1.319/635) bzw. einer Reduktion der Lebenserwartung um 48,1 % (635/1.319) bei SMA entspricht. Laut Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung beträgt die mittlere Lebenserwartung der in Deutschland vor 1960 Geborenen 61 Jahre und reicht damit bis 2021 (110, 134). Folgt man Hall et al., würde sich diese auf mittlere 29,4 Jahre (48,1 % * 61 Jahre) verkürzen und läge damit sechs Jahre über der nach Lally et al. (2017) (115) geschätzten durchschnittlichen Krankheitsdauer bzw. Lebenserwartung von 23,6 Jahren, die zur Berechnung des plausibelsten Werts herangezogen wurde (siehe Tabelle 3-5). Multipliziert man 29,4 Jahre mit der medianen inzidenten Fallzahl nach König et al. (2019) (120) aus Ad (2) ergibt sich eine Prävalenz bzw. Zielpopulation von 1.998 in 2021.

Eine weitere Abschätzung der Zielpopulation auf Basis von europäischen Prävalenzdaten der SMA nach Typ ermöglichte die Literaturübersicht von Verhaart et al. (2017) (116), die auch die deutsche Studie von Thieme et al. (1993) (130) miteinschließt (Tabelle 3-2). Die gepoolte Prävalenz der SMA basierend auf Daten aus Deutschland, Estland, Schweden und Norwegen (je 100.000 Einwohner) betrug 2,31 (SMA Typ I: 0,14; SMA Typ II: 1,07; SMA Typ III: 1,09) (110). Auf Deutschland bezogen entspricht dies einer Zielpopulation von 1.925 Patienten mit SMA (SMA Typ I: 119; SMA Typ II: 894; SMA Typ III: 913) in 2021.

Daher scheint sich der plausibelste Wert der Zielpopulation mit 2.027 Patienten in 2021 in einer plausiblen Größenordnung zu befinden. Bei der Verteilung der SMA Typen könnte jedoch eine leichte Überschätzung von Patienten mit leichtem und eine Unterschätzung von Patienten mit intermediärem oder schwerem Verlauf vorliegen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2026

In dem vorliegenden epidemiologischen Modell wurde von einer konstanten Weiterentwicklung der Inzidenz bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2021) ausgegangen und angenommen, dass der augenscheinliche Anstieg der Inzidenzdaten bei König et al. (2019) durch eine veränderte Diagnostik bedingt ist (120). Durch die Einführung neuer Therapien muss jedoch

von einer Verlangsamung der Krankheitsprogression und in der Folge einer Verlängerung der Lebenserwartung ausgegangen werden, welches wiederum – selbst bei einer nur zufällig schwankenden Inzidenz – zu einem Anstieg der Prävalenz und damit zu einem Anstieg der Zielpopulation führen könnte. Da zum Zeitpunkt der Modellerstellung diesbezüglich noch keine belastbaren Daten vorlagen, wurde die prognostische Vorgehensweise bis zum Jahr 2026 unverändert fortgeführt und eine konstante Inzidenz (6,4; 8,7; 9,8 je 100.000 Lebendgeborene) der SMA in Deutschland verwendet. Die Variation in den prognostizierten Werten zwischen 2021 und 2026 ist daher einzig durch den demografischen Wandel bedingt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2021 bis 2026

Zielpopulation	SMA Typ	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Obergrenze	**SMA I**	194	192	190	187	184	182
	SMA II	843	835	826	814	802	790
	SMA III	1.246	1.234	1.221	1.203	1.186	1.168
	Gesamt	2.284	2.260	2.237	2.205	2.173	2.140
Plausibelster Wert	**SMA I**	172	170	168	166	164	161
	SMA II	749	741	733	723	712	702
	SMA III	1.107	1.095	1.084	1.068	1.053	1.037
	Gesamt	2.027	2.006	1.986	1.957	1.929	1.900
Untergrenze	**SMA I**	127	125	124	122	120	119
	SMA II	551	545	539	532	524	516
	SMA III	814	806	797	786	774	763
	Gesamt	1.491	1.476	1.461	1.440	1.419	1.398

Angaben umfassen ausschließlich über zwei Monate alte Patienten (110)
Abkürzungen: SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten[a] in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Risdiplam	2.027 [b] (1.491 – 2.284)	1.781[b] (1.310 – 2.006)
a: auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,8 % (110) b: Angaben umfassen ausschließlich über 2 Monate alte Patienten die den SMA Typen I, II und III zugeordnet werden		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555/83.166.711) (135, 136), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2021 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend 2021 innerhalb eines Jahres mit Risdiplam behandelt werden könnten, beträgt somit 1.781.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit SMA in 2021, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen

Populationen in Deutschland in 2021		Anzahl Patienten
A	Bevölkerung (in tausend)[a]	83.477
B	Lebendgeborene (in tausend)[b]	782
C	Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene)	8,7[c] (6,4[d]–9,8[e])
D	Inzidenz (Fallzahlen)[f]	68 (50–77)
E	Patienten im Indikationsgebiet (1-Jahresprävalenz der SMA)[g]	2.027 (1.491–2.284)
F	87,8 % [h] von E) sind GKV-Patienten	1.781 (1.310–2.006)

a: Quelle: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6 (G1-L2-W2) (127)

b: Unter Einjährige; Quelle: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6 (G1-L2-W2) (127)

c: Eigene Berechnung, unteres Quartil ($Q_{25\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995 und 2017 (110, 120)

d: Eigene Berechnung, mittleres Quartil bzw. Median ($Q_{50\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995 und 2017 (120)

e: Eigene Berechnung oberes Quartil ($Q_{75\,\%}$) der Inzidenz der SMA in Deutschland zwischen 1995–2017 (120)

f: Eigene Berechnung, Multiplikation der Inzidenz (je 100.000 Lebendgeborene) aus C) mit den unter 1-Jährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6 (G1-L2-W2) (120, 127)

g: Eigene Berechnung, Summe der SMA Typen I, II und III, Multiplikation der inzidenten Fallzahlen aus D) mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer, nach Subtyp, abzüglich unter zwei Monate alter Patienten (115, 120, 127)

h: Eigene Berechnung (110, 127, 135)

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Risdiplam	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)
*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 *SMN2*-Gens. **Abkürzungen:** SMA = 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie; SMN = Survival of Motor Neuron			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden für 2021 1.123 GKV-versicherte Patienten mit SMA ermittelt, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen und für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Um der Unsicherheit bezüglich der dem Modell zugrundeliegenden Inzidenz der SMA in Deutschland Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Bandbreite (826 – 1.123 – 1.265) der GKV-versicherten Patienten angegeben. Der mittlere Wert (1.123) wurde als plausibelster Wert zur Berechnung des Versorgungsanteils weiterverwendet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Therapieempfehlungen, Fachinformationen, ausgewählter Sekundärliteratur und der dort zitierten Quellen. Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in Pubmed identifiziert.

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Risdiplam wurde eine orientierende Literatursuche zur Inzidenz, Prävalenz und Überleben von Patienten mit SMA in MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Suchstrategie und Ergebnisse sind in einer Excel-Tabelle als Quelle hinterlegt (110).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6) verwendet (127).

Alle weiteren Daten wurden anhand einer orientierenden Literatursuche in MEDLINE und EMBASE gewonnen (110). Eine zusätzliche Handsuche (Schneeballsystem) ergab die Publikation von König et al. (2019) (120) und Hall et al. (2019) (125).

Auf Basis eines inzidenzbasierten epidemiologischen Modells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der GKV-versicherten Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen.

Die Anzahl der GKV-versicherten Patienten wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (135).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Walter MC, Schoser B. Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. Akt Neurol; 45(08):617–24, 2018. doi: 10.1055/a-0642-1775.
2. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfs EM et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of 72,400 specimens. Eur J Hum Genet; 20(1):27–32, 2012. doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
3. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber anf neurotischer Grundlage. Archiv f. Psychiatrie; 22(2):437–80, 1891. doi: 10.1007/BF01776636.
4. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde; 3(6):427–70, 1893. doi: 10.1007/BF01668496.
5. Kugelberg E, Welander L. Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. AMA Arch Neurol Psychiatry; 75(5):500–9, 1956. doi: 10.1001/archneurpsyc.1956.02330230050005.
6. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell; 80(1):155–65, 1995. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
7. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med; 12(3):145–52, 2010. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e713.
8. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis; 6:71, 2011. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
9. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. Neurobiol Dis; 3(2):97–110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
10. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS ONE; 7(4):e33572, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0033572.
11. Grotto S, Cuisset J-M, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. J Neuromuscul Dis; 3(4):487–95, 2016. doi: 10.3233/JND-160177.
12. MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol; 3(2):65–72, 1999. doi: 10.1053/ejpn.1999.0184.
13. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. J Pediatr (Rio J); 86(4):261–70, 2010. doi: 10.2223/JPED.1988.
14. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. Arch Neurol; 68(8):979–84, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.
15. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. The Lancet Neurology; 11(5):443–52, 2012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3.

16. Al Dakhoul S. Very severe spinal muscular atrophy (Type 0). Avicenna J Med; 7(1):32–3, 2017. doi: 10.4103/2231-0770.197512.
17. Kitaoka H, Shitara Y, Uchida Y, Kondo U, Omori I. Case of spinal muscular atrophy type 0 with mild prognosis. Pediatr Int; 62(1):106–7, 2020. doi: 10.1111/ped.14047.
18. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Nusinersen: Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2017; 2017.
19. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nusinersen: Vom 21. Dezember 2017; 2017.
20. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-197: RO7239361 in Kombination mit Risdiplam zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie: 2019-B-197; 31.10.2019.
21. Walter MC, Stauber AJ. Spinale Muskelatrophien: Klinik und Therapie. Fortschr Neurol Psychiatr; 86(9):543–50, 2018. doi: 10.1055/a-0621-9139.
22. Walter MC, Dräger B, Günther R, Hermann A, Hagenacker T, Kleinschnitz C et al. Therapieevaluation bei Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie : Erfahrungen aus der klinischen Praxis. Nervenarzt; 90(4):343–51, 2019. doi: 10.1007/s00115-018-0653-7.
23. Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmüller H et al. Measuring Outcomes in Adults with Spinal Muscular Atrophy - Challenges and Future Directions - Meeting Report. J Neuromuscul Dis, 2020. doi: 10.3233/JND-200534.
24. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol; 52(5):518–23, 1995. doi: 10.1001/archneur.1995.00540290108025.
25. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrandy S, Clermont O, Munnich A et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet; 16(3):265–9, 1997. doi: 10.1038/ng0797-265.
26. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord; 26(9):551–9, 2016. doi: 10.1016/j.nmd.2016.06.459.
27. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. J Neurosci; 35(23):8691–700, 2015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0417-15.2015.
28. Schorling DC, Becker J, Pechmann A, Langer T, Wirth B, Kirschner J. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. Neurology; 93(6):267–9, 2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000007836.

29. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord; 28(3):208–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003.
30. Darras BT, Vivo DC de. Precious SMA natural history data: A benchmark to measure future treatment successes. Neurology; 91(8):337–9, 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000006026.
31. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, Sanctis R de et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: A retrospective observational study. Neurology, 2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000008166.
32. Gontard A von, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders; 12(2):130–6, 2002. doi: 10.1016/s0960-8966(01)00274-7.
33. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. Neuromuscul Disord; 27(10):883–9, 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.05.011.
34. Gusset, Nicole on behalf of SMA Europe. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy, 2021. doi: 10.1016/j.nmd.2021.01.012.
35. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. PLoS ONE; 13(7):e0201004, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0201004.
36. Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. PLoS ONE; 13(6):e0199657, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0199657.
37. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord; 20(3):155–61, 2010. doi: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
38. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther; 23(4):322–6, 2011. doi: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
39. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. The Journal of pediatrics; 135(2):153–61, 1999. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70016-8.
40. Romeo DMM, Cioni M, Scoto M, Mazzone L, Palermo F, Romeo MG. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. Eur J Paediatr Neurol; 12(1):24–31, 2008. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.05.006.

41. Cowan F, Haataja L, Mercuri E. Hammersmith Infant Neurological Examination (v 07.07.17): Summary of Examination.
42. Lennon EM, Gardner JM, Karmel BZ, Flory MJ. Bayley Scales of Infant Development. S. 145–56. In: Haith MM, Benson JB, Hrsg. Encyclopedia of infant and early childhood developmentISBN: 9780123708779. Amsterdam: Elsevier; 2008.
43. Aylward GP. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. S. 357–8. In: Kreutzer JS, Caplan B, DeLuca J, Hrsg. Encyclopedia of clinical neuropsychologyISBN: 978-0-387-79947-6. New York, London: Springer; 2011.
44. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. Journal of Psychoeducational Assessment; 25(2):180–90, 2007. doi: 10.1177/0734282906297199.
45. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscular Disorders; 15(7):463–70, 2005. doi: 10.1016/j.nmd.2005.03.004.
46. Vuillerot C, Rippert P, Roche S, Bérard C, Margirier F, Lattre C de et al. Development and validation of a motor function classification in patients with neuromuscular disease: the NM-score. Ann Phys Rehabil Med; 56(9-10):673–86, 2013. doi: 10.1016/j.rehab.2013.10.002.
47. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L, Gorni K, Vuillerot C. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. PLoS ONE; 15(9):e0238786, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0238786.
48. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, Seabrook T, Vuillerot C, the SMA MFM Study Group. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. Neurol Ther; 9(2):575–84, 2020. doi: 10.1007/s40120-020-00206-3.
49. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis R de et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. Neuromuscul Disord; 21(6):406–12, 2011. doi: 10.1016/j.nmd.2011.02.014.
50. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve; 55(6):869–74, 2017. doi: 10.1002/mus.25430.
51. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscular Disorders; 17(9-10):693–7, 2007. doi: 10.1016/j.nmd.2007.05.009.
52. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. J Child Neurol; 26(12):1499–507, 2011. doi: 10.1177/0883073811420294.

53. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, Main M, Mazzone ES, Montes J et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS ONE; 12(2):e0172346, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0172346.
54. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J et al. BMC Neurol; 17(1):39, 2017. doi: 10.1186/s12883-017-0790-9.
55. Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Zerres K. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. Eur Neurol; 45(3):174–81, 2001. doi: 10.1159/000052118.
56. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol; 22(8):1027–49, 2007. doi: 10.1177/0883073807305788.
57. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.
58. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: An overview of currently available data. Expert Opin Pharmacother; 21(3):307–15, 2020. doi: 10.1080/14656566.2019.1704732.
59. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. Neuromuscular Disorders; 27(5):428–38, 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.018.
60. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA): Vom 17. Dezember 2020; 2020.
61. Biogen Netherlands B.V. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Spinraza/Nusinersen; 11.1.2018.
62. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Spinraza®: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 12.02.2021].
63. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. Nat Rev Neurol; 14(4):214–24, 2018. doi: 10.1038/nrneurol.2018.4.
64. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Bennett CF. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol; 199(1):21–5, 2012. doi: 10.1083/jcb.201207087.
65. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med; 377(18):1723–32, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
66. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med; 378(7):625–35, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.

67. Osmanovic A, Abu-Fares O, Götz F, Petri S, Schreiber-Katz O. Nusinersen bei spinaler Muskelatrophie. Nervenheilkunde; 38(06):409–16, 2019. doi: 10.1055/a-0884-9276.
68. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord; 11:1756285618754459, 2018. doi: 10.1177/1756285618754459.
69. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. J Neuromuscul Dis; 6(4):453–65, 2019. doi: 10.3233/JND-190416.
70. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. The Lancet Neurology; 19(4):317–25, 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5.
71. Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S. Nusinersen Wearing-Off in Adult 5q-Spinal Muscular Atrophy Patients. Brain Sciences; 11(3):367, 2021. doi: 10.3390/brainsci11030367.
72. Nakao S, Yamada S, Tsuda K, Yokomizo T, Sato T, Tanoue S et al. Intrathecal administration of nusinersen for spinal muscular atrophy: report of three cases with severe spinal deformity. JA Clin Rep; 6(1), 2020. doi: 10.1186/s40981-020-00334-7.
73. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Mönninghoff C et al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord; 11:1756286418803246, 2018. doi: 10.1177/1756286418803246.
74. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Fleischer M, Mönninghoff C et al. Clinical Implication of Dosimetry of Computed Tomography- and Fluoroscopy-Guided Intrathecal Therapy With Nusinersen in Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy. Front Neurol; 10:1166, 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.01166.
75. Oldenburg D, Guberina N, Stolte B, Kizina K, Stenzel E, Radbruch A et al. Radiation exposure of image-guided intrathecal administration of nusinersen to adult patients with spinal muscular atrophy. Neuroradiology; 61(5):565–74, 2019. doi: 10.1007/s00234-019-02189-x.
76. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Günther R et al. Spinale Muskelatrophie – Expertenempfehlungen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Nusinersen. Fortschr Neurol Psychiatr; 87(12):703–10, 2019. doi: 10.1055/a-0996-0994.
77. BfArM. Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe: Rote-Hand-Brief zu Spinraza® (Nusinersen): Berichte über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus, der nicht mit einer Meningitis oder Blutung in Verbindung steht. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-spinraza.html [aufgerufen am: 21.08.2019].
78. Saffari A, Weiler M, Hoffmann GF, Ziegler A. Gentherapien für neuromuskuläre Erkrankungen. Nervenarzt; 90(8):809–16, 2019. doi: 10.1007/s00115-019-0761-z.

79. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother:1060028020914274, 2020. doi: 10.1177/1060028020914274.
80. Novartis Gene Therapies EU Limited. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Zolgensma, INN-Onasemnogene abeparvovec; 27.5.2020.
81. Novartis Gene Therapies EU Limited. Fachinformation Zolgensma: Stand: Oktober 2020. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/023042 [aufgerufen am: 12.02.2021].
82. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol, 2020. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
83. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101: Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V. Nervenarzt, 2020. doi: 10.1007/s00115-020-00919-8.
84. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogen Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie: Vom 20. November 2020; 2020.
85. PEI. Rote-Hand-Brief: Zol-gens-ma (Ona-sem-no-gen-Abe-par-vo-vec): Risiko einer Thrombotischen Mikroangiopathie. 18.03.2021; 2021.
86. Louis Jeune V, Joergensen JA, Hajjar RJ, Weber T. Pre-existing Anti–Adeno-Associated Virus Antibodies as a Challenge in AAV Gene Therapy. Human Gene Therapy Methods; 24(2):59–67, 2013. doi: 10.1089/hgtb.2012.243.
87. Petry H, Brooks A, Orme A, Wang P, Liu P, Xie J et al. Effect of viral dose on neutralizing antibody response and transgene expression after AAV1 vector re-administration in mice. Gene Ther; 15(1):54–60, 2008. doi: 10.1038/sj.gt.3303037.
88. European Medicines Agency. Assessment report: Zolgensma/INN-onasemnogene abeparvovec: Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000; 26.3.2020.
89. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-095: RG7800 zur Behandlung der infantilen spinalen Muskelatrophie; 12.10.2015.
90. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-112: RG7916 zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie: 2016-B-112; 23.9.2016.
91. Weis J. Myopathologie: Aktueller Stand. Pathologe; 30(5):343–4, 2009. doi: 10.1007/s00292-009-1165-9.
92. Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C, Moretti A. Neuromuscular Diseases and Bone. Front Endocrinol (Lausanne); 10:794, 2019. doi: 10.3389/fendo.2019.00794.

93. Broy SB. The Vertebral Fracture Cascade: Etiology and Clinical Implications. J Clin Densitom; 19(1):29–34, 2016. doi: 10.1016/j.jocd.2015.08.007.
94. Beck BR, Daly RM, Singh MAF, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. J Sci Med Sport; 20(5):438–45, 2017. doi: 10.1016/j.jsams.2016.10.001.
95. Dittmer DK, Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. Can Fam Physician; 39:1428-32, 1435-7, 1993.
96. Halle M, Berg A, Keul J. Adipositas und Bewegungsmangel als kardiovaskuläre Risikofaktoren. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; 51(4):123–9, 2000.
97. König D, Bönner G, Berg A. Bedeutung von Adipositas und Bewegungsmangel in der kardiovaskulären Primärprävention. Herz; 32(7):553–9, 2007. doi: 10.1007/s00059-007-3019-7.
98. DGM. Empfehlungen der DGM für die Behandlung Erwachsener mit Spinraza®*: *Mit Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie. URL: https://www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskelatrophie [aufgerufen am: 21.08.2019].
99. DGN. Mitteilungen der DGN. Nervenarzt; 90(4):444–62, 2019. doi: 10.1007/s00115-019-0703-9.
100. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord; 28(2):103–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
101. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord; 28(3):197–207, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
102. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen: Vom 21. Dezember 2017; 2017.
103. Ratni H, Mueller L, Ebeling M. Rewriting the (tran)script: Application to spinal muscular atrophy. Prog Med Chem; 58:119–56, 2019. doi: 10.1016/bs.pmch.2018.12.003.
104. Vita G, Vita GL, Musumeci O, Rodolico C, Messina S. Genetic neuromuscular disorders: Living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle. Neurol Sci; 40(4):671–81, 2019. doi: 10.1007/s10072-019-03764-z.

105. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as just a Motor Neuron Disease. Pediatr Neurol, 2020. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003.
106. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Kirschner J, Mercuri E et al. JEWELFISH: Safety and pharmacodynamic data in non-naïve patients with spinal muscular atrophy receiving treatment with risdiplam (RG7916): Presented at the 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 28th September–2nd October 2020; 2020.
107. Kletzl H, Czech C, Cleary Y, Sturm S, Günther A, Baranello G et al. SMN protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 SMA compared to healthy subjects: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 26, 2018; 2018.
108. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). J Med Chem; 61(15):6501–17, 2018. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.
109. Nurputra DK, Lai PS, Harahap NIF, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N et al. Spinal muscular atrophy: From gene discovery to clinical trials. Ann Hum Genet; 77(5):435–63, 2013. doi: 10.1111/ahg.12031.
110. Roche. Technisches Dokument; 2021.
111. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark A-K, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatrica; 98(5):865–72, 2009. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x.
112. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain; 132(11):3175–86, 2009. doi: 10.1093/brain/awp236.
113. Rasmussen M, Risberg K, Vøllo A, Skjeldal O. Neuromuscular disorders in children in South-Eastern Norway. J Pediatr Neurol; 10(02):95–100, 2015. doi: 10.3233/JPN-2012-0542.
114. Rose L, McKim D, Leasa D, Nonoyama M, Tandon A, Bai YQ et al. Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). PLoS ONE; 14(3):e0210574, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0210574.
115. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. Orphanet J Rare Dis; 12(1), 2017. doi: 10.1186/s13023-017-0724-z.
116. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q–linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet J Rare Dis; 12(1), 2017. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
117. Hamilton B, Martin J, Osterman M, Driscoll A, Rossen L. Vital Statistics Rapid Release: Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics [U.S. Births and birth rates in 2016]. URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/vsrr/report002.pdf.

118. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). Hum Mutat; 15(3):228–37, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9.
119. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E et al. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. J Neuromuscul Dis; 6(4):503–15, 2019. doi: 10.3233/JND-190428.
120. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis; 14(1):152, 2019. doi: 10.1186/s13023-019-1125-2.
121. Czibere L, Burggraf S, Fleige T, Glück B, Keitel LM, Landt O et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Eur J Hum Genet; 28(1):23–30, 2020. doi: 10.1038/s41431-019-0476-4.
122. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? J Neuromuscul Dis; 7(2):109–17, 2020. doi: 10.3233/JND-200475.
123. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. J Neurol; 261(1):152–63. doi: 10.1007/s00415-013-7154-1.
124. Walter MC, Lochmüller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. Neurology; 54(9):1848–50, 2000. doi: 10.1212/wnl.54.9.1848.
125. Hall S, Juneja M, Wang J, Farwell W, Bhan I, Kupelian V et al. Comparative All-Cause Mortality Among a Large Population of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) vs. Age-Matched Controls: A US Epidemiologic Study Muscular Atrophy (SMA) vs. Age-Matched Controls: A US Epidemiologic Study; 2019.
126. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients [Journal of the Neurological Sciences, 146(1), 67-72]. Journal of the Neurological Sciences; 146(1):67–72, 1997. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00284-5.
127. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2019.
128. Duffy JC. Modern epidemiology Kenneth J. Rothman, Little, Brown & Co, Boston, 1986. No. of pages: 358. Price: £33.90. Statist. Med.; 7(7):818, 1988. doi: 10.1002/sim.4780070712.

129. Modig K, Berglund A, Talbäck M, Ljung R, Ahlbom A. Estimating incidence and prevalence from population registers: example from myocardial infarction. Scand J Public Health; 45(17_suppl):5–13, 2017. doi: 10.1177/1403494817702327.
130. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegier AJ. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thringen). Hum Genet; 91(3):295–7, 1993. doi: 10.1007/BF00218278.
131. Plenge C. Proximale Spinale Muskelatrophie: Prävalenz der Typen I, II, III in Deutschland.
132. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. Cochrane Database Syst Rev; 1:CD006282, 2020. doi: 10.1002/14651858.CD006282.pub5.
133. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurol; 22(8):946–51, 2007. doi: 10.1177/0883073807305673.
134. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht: Sterbetafel 1871/1881 bis 2017/2019. URL: https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/S31-Lebenserwartung-Geburt-Geschlecht-ab-1871.html?nn=9992060.
135. BMG. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Jahresdurchschnitt 2019.
136. DESTATIS. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (Risdiplam und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	SMA	kontinuierlich, 1 mal täglich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II				
Nusinersen	SMA Typ I und II	1. Jahr: Tag 0, 14, 28, 63 und ab dann alle vier Monate	1. Jahr: 6	1
		Ab 2. Jahr: Einmalig alle vier Monate	Ab 2. Jahr: 3	
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III				
BSC	SMA Typ III	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Risdiplam ist zugelassen für die 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 *SMN2*-Gens. Risdiplam wird als orale Trinklösung einmal täglich angewendet. Neben der oralen Darreichungsform kann Risdiplam auch über eine Gastrostomie- oder eine Nasensonde verabreicht werden. Insgesamt ergeben sich auf diese Weise 365 Behandlungen zu je einem Tag in einem Behandlungsjahr (1).

Nusinersen ist zur Behandlung der SMA zugelassen und wird als kontinuierliche Therapie intrathekal injiziert, wobei die vier initialen Dosen an den Therapietagen 0, 14, 28 und 63 verabreicht werden. Es schließt sich eine Erhaltungstherapie mit einer Gabe alle vier Monate an. Insgesamt ergeben sich sechs Behandlungen zu je einem Tag im ersten und drei Behandlungen zu je einem Tag ab dem zweiten Jahr (2).

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Risdiplam und der vom G-BA für SMA Typ I und SMA Typ II bestimmten ZVT Nusinersen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 2).

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die situativ eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund des klinisch heterogenen Phänotyps der SMA können aus den aktuellen Empfehlungen keine allgemeingültigen Maßnahmen und somit auch keine allgemein gültigen Kostenangaben abgeleitet werden (3, 4). Aus diesen

Gründen wird dem in zurückliegenden Verfahren üblichen Vorgehen gefolgt und auf eine detaillierte Kostenaufstellung zu BSC im vorliegenden Dossier verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Risdiplam und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risdiplam	SMA	kontinuierlich, 1 mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II			
Nusinersen	SMA Typ I und II	1. Jahr: Tag 0, 14, 28, 63 und ab dann alle vier Monate	Im ersten Jahr: 6
		Ab 2. Jahr: Einmalig alle vier Monate	Ab 2. Jahr: 3
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III			
BSC	SMA Typ III	patientenindividuell	patientenindividuell
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (Risdiplam und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	SMA	365	Minimale Dosierung: 7 Monate altes Kind 0,2 mg/kg Maximale Dosierung Erwachsener: 5 mg	Jahresdurchschnitts-verbrauch*: 588,38 mg/Jahr bis 1.825 mg/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II				
Nusinersen	SMA Typ I und II	1. Jahr: 6	12 mg	1. Jahr: 72 mg
		ab 2. Jahr: 3		Ab 2. Jahr: 36 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III				
BSC	SMA Typ III	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell

**Der Jahresverbrauch pro Patient wird als Spanne angegeben. Für die Berechnungen wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines 7-Monate alten Kleinkindes (~8 kg) und eines Patienten mit einem Körpergewicht >20 kg herangezogen und die Dosierung gemäß Fachinformation gewählt.*

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation wird Risdiplam bei Patienten ab zwei Monaten bis zwei Jahren mit einer Dosis von 0,2 mg pro kg Körpergewicht, bei Patienten älter als zwei Jahre und unter 20 kg mit einer Dosis von 0,25 mg pro kg Körpergewicht und bei Patienten älter als zwei Jahre und über 20 kg Körpergewicht mit einer gewichtsunabhängigen Dosis von 5 mg oral verabreicht. Eine Packung Risdiplam enthält eine Flasche à 60 mg Wirkstoff.

Da alle Dosisklassen in den im Kapitel 3.2.1 definierten Patientengruppen gleichermaßen Anwendung finden können, wird auf eine Differenzierung zwischen diesen Patientengruppen verzichtet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht-indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde.

Für die Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauches aller im Anwendungsgebiet von Risdiplam umfassten Patienten wurde eine Spanne gewählt. Diese Herleitung ist im Einklang mit der üblichen Vorgehensweise des G-BA.

Bei der Berechnung der unteren Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines sieben Monate alten Kindes zugrunde gelegt. Dies stellt eine Annäherung zur Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs eines Kindes in den ersten 12 Monaten nach frühestmöglichem Therapiestart mit Risdiplam dar. Im vorliegenden Dossier wurden die Daten der vom Robert Koch-Institut durchgeführten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Studie) herangezogen (5). Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines sieben Monate alten Kindes in Deutschland 8,4 kg für Jungen und 7,72 kg für Mädchen. Daraus ergibt sich für Kinder im Alter von sieben Monaten ein Durchschnittswert von 8,06 kg. Obwohl bei SMA Patienten aufgrund des charakteristischen Krankheitsverlaufes in der Regel von einer geringeren Muskelmasse und einem geringeren Körpergewicht ausgegangen werden kann, wird für die weitere Berechnung des Verbrauches des Arzneimittels der Durchschnittswert von 8,06 kg verwendet.

Die Untergrenze der Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs beträgt demnach 588,38 mg und ergibt sich aus der minimalen Dosierung von Risdiplam (0,2 mg/kg) und dem durchschnittlichen Gewicht eines Kindes im Alter von sieben Monaten (8,06 kg) multipliziert mit 365 (Tagen). Die Obergrenze der Dosisspanne liegt bei 1.825 mg und leitet sich aus der maximalen Dosierung (5 mg Fixdosis, gewichtsunabhängig) ab (1).

Eine Packung Nusinersen enthält eine Durchstechflasche à 12 mg Wirkstoff. Bei der Behandlung mit Nusinersen kommen im ersten Jahr vier Aufsättigungsdosen zum Einsatz, an die sich Erhaltungsdosen im Abstand von jeweils vier Monaten anschließen. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 72 mg Nusinersen. Ab dem zweiten Jahr erhalten die Patienten alle vier Monate eine Erhaltungsdosis von 12 mg. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 36 mg Nusinersen (2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten Risdiplam und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Risdiplam	10.943,06 €	10.319,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II		
Nusinersen (6)	92.473,94 €	87.191,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III		
BSC	patientenindividuell	patientenindividuell

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten von Nusinersen als eine vom G-BA definierte ZVT wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen und entsprechen dem Stand vom 13.04.2021 (6).

Die Angaben zu den Kosten pro Packung der Präparate entsprechen den Apothekenabgabepreisen in Euro. Zur Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wurde der Apothekenabgabepreis um die Summe der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers und der Apotheke reduziert. So wurde für die Berechnung der Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und der Apothekenpflichtrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Der Apothekenabgabepreis von Risdiplam mit einer Packungsgröße von einer Flasche à 60 mg Wirkstoff beträgt 10.943,06 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt: 621,68 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 10.319,61 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von Nusinersen mit einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 5 ml (12 mg Nusinersen) beträgt 92.473,94 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt: 5.280,63 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 87.191,54 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Risdiplam und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	SMA	Entfällt	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II				
Nusinersen	SMA Typ I und III	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III				
BSC	SMA Typ III	Entfällt	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Gabe von Risdiplam und BSC fallen keine speziellen zusätzlichen GKV-Leistungen an. Die zusätzlichen Kosten für Nusinersen wurden vom G-BA als nicht quantifizierbar bemessen (7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Risdiplam und die ZVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Risdiplam und die ZVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (Risdiplam, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risdiplam	SMA (Zielpopulation*)	101.197,54 € – 313.888,14 €	180.232.818,74 € – 559.034.777,34 €
	Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (SMA Typ I und III)	101.197,54 € – 313.888,14 €	113.644.837,42 € – 352.496.381,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ I und II			
Nusinersen	SMA	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 523.149,24 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 261.574,62 €	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 931.728.796,44 € Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 465.864.398,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie SMA Typ III			
BSC	SMA	patientenindividuell	patientenindividuell

Wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, wurde zur Darstellung des Jahresverbrauchs von Risdiplam pro Patient eine Spanne gebildet (Tabelle 3-15). Unter Berücksichtigung der Wirkstoffmenge von 60 mg pro Packung bildet dies Grundlage zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr, welche sich aus der Multiplikation mit dem Packungspreis für das Arzneimittel (Tabelle 3-16) ergeben.

Bei der Darstellung der „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ wurde für das zu bewertende Arzneimittel Risdiplam aufgrund unterschiedlicher Patientenzahlen nach der Zielpopulation

(Abschnitt 3.2.4) und den Patientengruppen, mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) differenziert und jeweils mit den Jahreskosten pro Patient multipliziert.

Für die ZVT Nusinersen (SMA Typ I und II) wurde auf diese getrennte Darstellung verzichtet, da der G-BA im zugehörigen Beschluss einen Zusatznutzen über das gesamte Anwendungsgebiet festgestellt hat (8). Somit wurden die Patientenzahlen der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) mit den Jahreskosten pro Patient getrennt nach Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis multipliziert.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Betrachtung der aktuellen und zukünftigen Versorgungssituation im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist zu berücksichtigen, dass zum einen nicht alle Patienten medikamentös behandelt werden (wollen). Zum anderen ist davon auszugehen, dass aufgrund der Verfügbarkeit alternativer Therapieoptionen nicht alle Patienten Risdiplam erhalten werden. Aufgrund der unterschiedlichen Anwendungsgebiete, der unterschiedlichen Applikationswege und der unterschiedlichen klinischen Evidenzbasis wird zwischen den drei aktuell verfügbaren zielgerichteten Therapien eine Differenzierung der Versorgungsanteile der zugelassenen Arzneimittel erwartet. Daten zur Patientenpräferenz im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels liegen derzeit nicht vor.

Generell ist nach der Einführung neuer innovativer Therapieoptionen von einer Dynamik im Therapieumfeld auszugehen, die sich jedoch, wie auch im vorliegenden Fall, wissenschaftlich fundiert schwer quantifizieren lässt.

Laut Fachinformation liegen außer der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Risdiplam keine weiteren Gegenanzeigen vor (1). Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch diese Patienten Risdiplam zumindest zeitweise erhalten haben. Beide Faktoren (Kontraindikationen des zu bewertenden Arzneimittels und relevante Rate an Therapieabbrüchen) sind demnach für die Abschätzung der Versorgungsanteile des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet zu vernachlässigen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Verminderung der geschätzten Versorgungsanteile im gegenständlichen Anwendungsgebiet und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt vornehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch, zu Therapiemodalitäten und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Risdiplam und der ZVT Nusinersen (1, 2). Außerdem wurde der Beschluss des G-BA zu Nusinersen hinsichtlich ihrer Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen geprüft (8).

Die Angaben zu den Kosten der ZVT Nusinersen wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 13.04.2021 entnommen (6).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.

2. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Spinraza®: Stand: Januar 2021 [aufgerufen am: 12.02.2021].
3. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscul Disord; 28(2):103–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
4. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord; 28(3):197–207, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
5. RKI. Einzelkapitel zum GBE-Beitrag "Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus KiGGS": Kapitel 4 - Körpergewicht; 2013.
6. WEBAPO® Infosystem. LAUER-TAXE® Nusinersen [aufgerufen am: 15.04.2021].
7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nusinersen: Vom 21. Dezember 2017; 2017.
8. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen: Vom 21. Dezember 2017; 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Risdiplam (Evrysdi®) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1).

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene einmal tägliche Dosis von Evrysdi® wird nach Alter und Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 3-21). Evrysdi® wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen.

Tabelle 3-21: 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

Eine Behandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 5 mg wurde nicht untersucht.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wurde eine geplante Dosis versäumt, ist die Einnahme so früh wie möglich nachzuholen, wenn seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt nicht mehr als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls ist die versäumte Dosis zu überspringen und die nächste Dosis ist zum regulär geplanten Zeitpunkt am nächsten Tag einzunehmen.

Wenn eine Dosis nicht vollständig geschluckt wurde oder wenn es nach der Einnahme einer Dosis Evrysdi® zu Erbrechen kommt, darf keine weitere Dosis eingenommen werden, um die unvollständige Dosis auszugleichen. Die nächste Einnahme ist zum regulär geplanten Zeitpunkt vorzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist, basierend auf der begrenzten Datenlage zu Personen im Alter ab 65 Jahren, keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Risdiplam wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Bei ihnen kann die Risdiplam-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risdiplam bei Kindern unter 2 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Evrysdi® muss vor der Abgabe von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert werden. Es wird empfohlen, dass medizinisches Fachpersonal vor der ersten Einnahme des Arzneimittels die Vorbereitung der verordneten täglichen Dosis mit dem Patienten oder der Pflegeperson bespricht.

Evrysdi® wird einmal täglich, etwa zur gleichen Uhrzeit, nach einer Mahlzeit unter Verwendung der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen eingenommen. Bei Säuglingen, die gestillt werden, sollte Evrysdi® nach dem Stillen angewendet werden. Evrysdi® sollte nicht mit Milch oder Formulamilch gemischt werden.

Evrysdi® sollte sofort nach dem Aufziehen in die Applikationsspritze eingenommen werden. Wenn es nicht innerhalb von 5 Minuten eingenommen wird, sollte der Inhalt der Applikationsspritze verworfen und eine neue Dosis zubereitet werden. Wenn Evrysdi® verschüttet wird oder auf die Haut gelangt, sollte der Bereich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Nach der Einnahme von Evrysdi® sollte der Patient Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine transnasale Magensonde oder eine Gastrostomiesonde in situ hat, kann Evrysdi® über die Sonde verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Evrysdi® muss die Sonde mit Wasser gespült werden.

Tabelle 3-22: Auswahl der Applikationsspritze für die verordnete tägliche Dosis:

Spritzengröße	Dosierungsvolumen	Spritzengraduierung
6 ml	1 ml bis 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml bis 6,6 ml	0,2 ml

Bei der Berechnung des Dosierungsvolumens muss die Graduierung der Applikationsspritze berücksichtigt werden. Das Dosierungsvolumen sollte auf die am nächsten liegende Graduierung der ausgewählten Applikationsspritze gerundet werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielle embryofetale Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurde embryofetale Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 1 Monat lang und im Fall von männlichen Patienten mindestens 4 Monate lang eine hoch zuverlässige Kontrazeption anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Evrysdi® sollte der Schwangerschaftsstatus von fortpflanzungsfähigen Patientinnen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Potenzielle Auswirkungen auf die männliche Fertilität

Aufgrund von Beobachtungen in tierexperimentellen Studien, sollten männliche Patienten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von 4 Monaten nach der letzten Einnahme von Evrysdi® keinen Samen spenden. Vor Beginn der Behandlung sollten mit männlichen Patienten im reproduktionsfähigen Alter Strategien zur Erhaltung der Fertilität besprochen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation). Die Auswirkungen von Evrysdi® auf die männliche Fertilität wurde bei Menschen nicht untersucht.

Retinotoxizität

Die in den nicht-klinischen Studien zur Sicherheit beobachteten Auswirkungen von Evrysdi® auf die Netzhautstruktur wurden in klinischen Studien mit SMA-Patienten nicht beobachtet. Allerdings sind die Langzeitdaten noch begrenzt. Die klinische Relevanz dieser nicht-klinischen Befunde bei Langzeitanwendung ist daher noch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Anwendung in Verbindung mit einer SMA-Gentherapie

Daten zur Wirksamkeit der Behandlung mit Evrysdi® bei Patienten, die zuvor eine *SMN1*-Gentherapie erhalten haben, liegen nicht vor.

Sonstige Bestandteile

Isomalt

Evrsysdi enthält Isomalt (2,97 mg pro ml). Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,375 mg Natriumbenzoat pro ml Lösung. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Risdiplam wird hauptsächlich von den Leberenzymen Flavin-Monooxygenase 1 und 3 (FMO1 und 3) sowie von den Cytochrom-P450-Enzymen (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 und 3A7 metabolisiert. Risdiplam ist kein Substrat des humanen Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Risdiplam

Die gleichzeitige, zweimal tägliche Einnahme von 200 mg Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, mit einer oralen Einzeldosis von 6 mg Risdiplam zeigte keine klinisch relevante Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Risdiplam (11 % Zunahme der AUC, 9 % Abnahme der C_{max}). Bei gleichzeitiger Anwendung von Evrysdi® mit einem CYP3A-Inhibitor ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittelwechselwirkungen über den FMO1- und FMO3-Signalweg sind nicht zu erwarten.

Wirkungen von Risdiplam auf andere Arzneimittel

Risdiplam ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Bei gesunden erwachsenen Probanden führte die Einnahme von Risdiplam einmal täglich über 2 Wochen zu einer leichten Erhöhung der Exposition gegenüber Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat (AUC 11 %; C_{max} 16 %). Das Ausmaß der Wechselwirkung wird nicht als klinisch relevant angesehen, weshalb für CYP3A-Substrate keine Dosisanpassung erforderlich ist. Anhand physiologiebasierter pharmakokinetischer Modellierung (PBPK) zeigte sich, dass bei Kindern und Säuglingen in einem Alter von über 2 Monaten eine Wirkung in ähnlicher Größenordnung zu erwarten ist.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Risdiplam und sein Hauptmetabolit M1 keine wesentlichen Inhibitoren des humanen MDR1, der Organic Anion Transporting Polypetide (OATP) 1B1 und 1B3 sowie der Organic Anion Transporter 1 und 3 (OAT 1 und 3) sind. Risdiplam und sein Metabolit inhibieren jedoch *in vitro* den Human Organic Cation Transporter 2 (OCT2) und die Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 1 und 2-K (MATE1 und MATE2-K). Bei therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen ist keine Wechselwirkung mit OCT2-Substraten zu erwarten. Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Risdiplam auf die Pharmakokinetik von MATE1- und MATE2-K-Substraten beim Menschen ist nicht

bekannt. 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.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit vor, die die gleichzeitige Anwendung von Risdiplam und Nusinersen stützen.

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

Patienten im reproduktionsfähigen Alter

Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten

Männliche und weibliche Patienten im reproduktionsfähigen Alter müssen die folgenden Maßnahmen zur Verhütung ergreifen:

- 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.

Schwangerschaftstest

Vor der Einleitung einer Therapie mit Evrysdi® sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden. Schwangere Frauen müssen eindeutig auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Evrysdi® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Evrysdi® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risdiplam in die menschliche Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Risdiplam in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3 der

Fachinformation). Da über eine potenzielle gesundheitsschädigende Wirkung für den gestillten Säugling nichts bekannt ist, wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.

Fertilität

Männliche Patienten

Wie nicht-klinische Befunde zeigen, kann die männliche Fertilität während der Behandlung beeinträchtigt sein. In den Reproduktionsorganen von Ratten und Affen wurden eine Degeneration des Spermas und reduzierte Spermienzahlen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund von Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien ist zu erwarten, dass die Auswirkungen auf die Spermien nach Absetzen von Risdiplam reversibel sind.

Männliche Patienten können eine Spermakonservierung vor Beginn der Behandlung oder nach einem behandlungsfreien Zeitraum von mindestens 4 Monaten in Betracht ziehen. Männliche Patienten, die ein Kind zeugen möchten, sollten die Behandlung mindestens 4 Monate lang unterbrechen. Nach der Empfängnis kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Weibliche Patienten

Basierend auf nicht-klinischen Daten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) ist eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch Risdiplam nicht zu erwarten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Evrysdi® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei Überdosierung mit Evrysdi®. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht und es müssen unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen

64 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

In der Original-Braunglas-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Die Lösung zum Einnehmen in der Original-Braunglas-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Flasche stets aufrecht mit fest verschlossenem Schraubdeckel lagern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Evrysdi® Pulver muss vor der Abgabe an den Patienten von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe (z. B. Apotheker) zu einer Lösung zum Einnehmen rekonstituiert werden.

Vorbereitung

Evrysdi® Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist mit Vorsicht zu handhaben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Inhalation und direkter Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten mit dem Trockenpulver und der rekonstituierten Lösung sind zu vermeiden.

Während der Rekonstitution und beim Abwischen der Außenfläche der Flasche und des Deckels sowie beim Reinigen der Arbeitsfläche nach der Rekonstitution sind Einmalhandschuhe zu tragen. Bei Kontakt gründlich mit Wasser und Seife waschen; Augen mit Wasser spülen.

Anleitung zur Rekonstitution

1. Klopfen Sie vorsichtig gegen den Flaschenboden, um das Pulver zu lösen.

2. Nehmen Sie den Deckel ab. Werfen Sie den Deckel nicht weg.

3. Füllen Sie vorsichtig 79 ml gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke in die Evrysdi® Flasche, um die Lösung zum Einnehmen mit 0,75 mg/ml zu erhalten.

4. Halten Sie die Arzneimittelflasche mit einer Hand auf einer ebenen Oberfläche fest. Setzen Sie den Flaschenadapter in die Öffnung ein, indem Sie ihn mit der anderen Hand hineindrücken. Achten Sie darauf, dass der Adapter vollständig in die Flasche eingedrückt ist.

5. Setzen Sie den Deckel wieder auf die Flasche und verschließen Sie die Flasche fest. Stellen Sie sicher, dass die Flasche vollständig geschlossen ist und schütteln Sie sie dann kräftig 15 Sekunden lang. Warten Sie 10 Minuten. Die Lösung sollte nun klar sein. Anschließend die Flasche erneut kräftig 15 Sekunden lang schütteln.

6. Schreiben Sie das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen auf das Flaschenetikett und den Umkarton. (Das Haltbarkeitsdatum wird als 64 Tage nach der Rekonstitution berechnet, wobei der Tag der Rekonstitution als Tag 0 gezählt wird.) Stellen Sie die Flasche wieder zurück in den Originalkarton mit den Applikationsspritzen (einzeln verpackt), der Packungsbeilage und der Broschüre „Hinweise zur Anwendung".

Nicht verbrauchte Lösung ist 64 Tage nach der Rekonstitution zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben:

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) des Kommissionsentscheids zur Zulassung des Arzneimittels Evrysdi® (Risdiplam) übernommen (2, 3).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Tabelle 3-23: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Postauthorisation efficacy study (PAES)]: Eine langfristige, prospektive Beobachtungsstudie zur weiteren Evaluierung des Krankheitsverlaufs bei SMA-Patienten (sowohl präsymptomatisch als auch symptomatisch) mit 1 bis 4 *SMN2*-Kopien, die mit Risdiplam behandelt werden, im Vergleich zu Daten zum natürlichen Verlauf bei unbehandelten Patienten.	2030

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (4)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Retinotoxizität	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit; Wirkung auf die Struktur der Retina) **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren** • Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Verschreibungsstatus: Risdiplam unterliegt einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** Open Label-Phase bis zu 5 Jahren mit Behandlung aller Patienten in den folgenden Studien • Studie BP39056 (FIREFISH) • Studie BP39055 (SUNFISH) • Studie BP39054 (JEWELFISH) • Studie BN40703 (RAINBOWFISH)
Wirkung auf Epithelgewebe	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** • Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit; Wirkung auf Epithelgewebe) **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Verschreibungsstatus: Risdiplam unterliegt einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** Offene Verlängerungsphase bis zu 5 Jahren mit Behandlung aller Patienten in den folgenden Studien • Studie BP39056 (FIREFISH) • Studie BP39055 (SUNFISH) • Studie BP39054 (JEWELFISH)

		• Studie BN40703 (RAINBOWFISH)
Embryofetale Toxizität	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** • Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) • Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit) • Abschnitt 2 der Packungsbeilage (Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Evrysdi® beachten?; Schwangerschaft, Verhütung, Stillzeit und männliche Fortpflanzungsfähigkeit) **Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren** • Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) *Schwangerschaftstest* Vor Beginn der Behandlung mit Risdiplam sollte der Schwangerschaftsstatus von fortpflanzungsfähigen Patientinnen geprüft werden. Schwangere Frauen müssen eindeutig auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden. *Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten* 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.	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** • Studie BN42833 (Risdiplam Schwangerschafts Überwachungs Studie)

	• Abschnitt 2 der Packungsbeilage (Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Evrysdi® beachten?) Nehmen Sie Evrysdi® nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Der Grund dafür ist, dass die Einnahme dieses Arzneimittels während Ihrer Schwangerschaft Ihrem ungeborenen Baby schaden kann. Bevor sie die Behandlung mit Evrysdi® beginnen, sollte Ihr Arzt einen Schwangerschaftstest durchführen, da Evrysdi® Ihrem ungeborenen Baby schaden kann. Wenn Sie während der Behandlung mit Evrysdi® schwanger werden, teilen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mit. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, was für Sie und Ihr ungeborenes Baby das Beste ist. *Verhütung* Bei Frauen*:* Vermeiden Sie eine Schwangerschaft: - Während Ihrer Behandlung mit Evrysdi® und - Für die Dauer eines Monats nachdem Sie die Einnahme von Evrysdi® beendet haben Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die Sie und Ihr Partner während der Behandlung und für die Dauer eines Monats nach dem Ende Ihrer Behandlung anwenden sollten. Bei Männern: Wenn Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist, müssen Sie eine Schwangerschaft vermeiden. Verwenden Sie Kondome während Ihrer Behandlung mit Evrysdi® sowie für die Dauer von 4 Monaten nach dem Ende der Behandlung. **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Verschreibungsstatus: Risdiplam unterliegt einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen** Keine	

Fehlende Information		
Langzeitsicherheit	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** Keine **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Verschreibungsstatus: Risdiplam unterliegt einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** Studie BP42817 (QTc Studie) Offene Verlängerungsphase bis zu 5 Jahren mit Behandlung aller Patienten in den folgenden Studien • Studie BP39056 (FIREFISH) • Studie BP39055 (SUNFISH) • Studie BP39054 (JEWELFISH) • Studie BN40703 (RAINBOWFISH)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Informationen zugrunde: Aktuelle Fachinformation (1), (deutsche) Produktinformation (2), EPAR (3) und Risk-Management-Plan (EU-RMP) (4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.
2. Roche. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Evrysdi/Risdiplam; 2021.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Evrysdi, risdiplam; 2021.
4. Roche. EU Risk Management Plan for Evrysdi/Risdiplam: Version 1.0; 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Entfällt	-	-

Gemäß aktuell gültiger Fachinformation sind für die Anwendung des Arzneimittels keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes notwendig machen (1).

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

März 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche. Fachinformation Evrysdi®: Stand: März 2021.