

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der RAINBOWFISH.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
NBS	Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen
SMA	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Risdiplam
Handelsname:	Evrysdi®
ATC-Code:	M09AX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43589
Pharmazentralnummer (PZN)	15882833, 18360880
ICD-10-GM-Code	G12.0, G12.1
Alpha-ID	I75613 G12.0 83330 Hoffmann-Werdnig-Krankheit I3473 G12.0 Infantile spinale Muskelatrophie Typ I I3474 G12.0 Muskelatrophie Typ I I83147 G12.0 Muskuläre Werdnig-Hoffmann-Atrophie I119808 G12.0 83330 Proximale spinale Muskelatrophie Typ I I24180 G12.0 Werdnig-Hoffmann-Syndrom I85612 G12.1 83419 Juvenile Form der spinalen Muskelatrophie (Typ III) I85613 G12.1 Kindheitsform der spinalen Muskelatrophie (Typ II) I75608 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Krankheit I3475 G12.1 83419 Kugelberg-Welander-Syndrom I125148 G12.1 70 Proximale spinale Muskelatrophie I120036 G12.1 83419 Proximale spinale Muskelatrophie Typ III I3477 G12.1 83419 Spinale juvenile Muskelatrophie I79508 G12.1 Welander-Syndrom

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Evrysdi [®] wird angewendet zur Behandlung der 5q assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens. ^b	16.08.2023	A
^a Angabe „A“ bis „Z“. ^b Für das bisherige Anwendungsgebiet der Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2(Survival of Motor Neuron)-Gens erfolgte die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahr 2021. Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind. SMA: 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie, SMN: Survival of Motor Neuron		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	SMA-Patienten, die jünger als 2 Monate sind	Patienten mit bis zu drei <i>SMN2</i> -Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abepravovec Patienten mit vier <i>SMN2</i> -Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Best Supportive Care (BSC)
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. BSC: Best Supportive Care, SMN: Survival of Motor Neuron		

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

Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam (Evrysdi®) für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA), die jünger als zwei Monate sind. Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen (NBS) um das Screening auf SMA erweitert, so dass nun die Möglichkeit besteht, nahezu alle Neugeborenen präsymptomatisch mittels genetischem Nachweis unmittelbar nach der Geburt zu diagnostizieren.

Im Jahr 2021 hat der G-BA Beschlüsse zu den drei zugelassenen Therapien zur Behandlung der SMA gefasst. Der G-BA hat in diesen drei Verfahren für präsymptomatisch diagnostizierte Patienten eine Aufteilung nach der Anzahl der *Survival of Motor Neuron (SMN2)*-Kopien vorgenommen. Im Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Risdiplam wurde für präsymptomatisch diagnostizierte Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen (Spinraza®) und Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. In der Nutzenbewertung zu Risdiplam wurde für präsymptomatisch diagnostizierte Patienten mit vier *SMN2*-Kopien eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und Best Supportive Care (BSC) als ZVT festgelegt.

Daraus abgeleitet ergibt sich als ZVT für SMA-Patienten, die jünger als zwei Monate sind und die bis zu drei *SMN2*-Kopien aufweisen, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec. Für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßig angesehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Risdiplam ist die erste und die einzige oral verfügbare, krankheitsmodifizierende Therapie für die Behandlung der SMA, die durch systemische Wirksamkeit einen kontinuierlichen Schutz der Motoneurone bei einfacher Anwendung und hoher Verträglichkeit zeigt. Die RAINBOWFISH ergänzt die bereits vorhandene Evidenz aus der ersten Zulassung und Nutzenbewertung, mit Fokus auf Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert und bereits vor dem 2. Lebensmonat therapiert werden können.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der RAINBOWFISH werden in Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der RAINBOWFISH

Endpunkt	Patienten mit 2 SMN2-Kopien	Patienten mit 3 SMN2-Kopien	Patienten mit ≥ 4 SMN2-Kopien	Alle Patienten
Mortalität n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben)	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. b. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Beatmungspflichtigkeit n/N (%); Median [95 %-KI]				
Zeit bis zur dauerhaften Beatmung	0/8 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/13 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/5 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]	0/26 (0,0); n. e. [n. e.; n. e.]
Morbidität – Motorische Funktion MW (SD) bzw. n/N (%)				
BSID-III – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	19,50 (12,53)	32,25 (3,52)	32,75 (4,43)	30,50 (9,75)
BSID-III – Freies Sitzen für fünf Sekunden	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25/26 (96,2)
CHOP-INTEND – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	8,50 (9,70)	9,92 (5,62)	14,75 (4,99)	10,24 (7,13)
HINE-2 – Veränderung der Gesamtpunktzahl vom Ausgangswert	15,00 (7,67)	21,92 (2,10)	22,75 (2,63)	19,84 (5,64)
HINE-2 – Kopfkontrolle ^a	6/8 (75,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	23/25 ^c (92,0)
HINE-2 – Drehen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Sitzen ^a	7/8 (87,5)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	24/25 ^c (96,0)
HINE-2 – Stehen ^{a, b}	4/8 (50,0)	13/13 (100,0)	4/4 ^c (100,0)	21/25 ^c (84,0)
Morbidität – Bulbäre Funktion n/N (%)				
Schluckfähigkeit (Monat 12)	8/8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	26/26 (100,0)
Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme (Monat 12)	7 ^d /8 (100,0)	13/13 (100,0)	5/5 (100,0)	25 ^d /26 (100,0)
Morbidität – Hospitalisierungen n/PJ				
Hospitalisierungen	1/7,9	0/12,9	1/5	2/25,9
Verträglichkeit n/N (%)				
Patienten mit UE	8/8 (100,0)	12/13 (92,3)	4/5 (80,0)	24/26 (92,3)
Patienten mit UE ≥ 3	3/8 (37,5)	1/13 (7,7)	1/5 (20,0)	5/26 (19,2)
Patienten mit SUE	3/8 (37,5)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	4/26 (15,4)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	0/5 (0,0)	0/26 (0,0)
^a Kopfkontrolle (Dauerhaft aufrechte Position), Drehen (Vom Rücken auf den Bauch Drehen), Sitzen (Stabiles Sitzen und Rotation) und Stehen (Stehen mit und ohne Hilfe).				
^b Gemäß den WHO-Referenzwerten erreichen gesunde Kinder die Fähigkeit des Stehens im Alter von 9 bis 15 Monaten.				
^c Ein Patient war während der Visite zu Monat 12 bei der Durchführung des HINE-2 nicht kooperativ.				
^d Ein Patient hat auf Wunsch der Eltern die Studie vor der geplanten Visite zu Monat 12 verlassen, um eine Therapie mit Onasemnogen-Abeparovovec einzuleiten. Bei dieser Visite wurde über die Untersuchung zum Ernährungsstatus erhoben, dass der Patient primär mit halbfester Nahrung (Brei) ernährt wird.				
CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease; HINE-2 : Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie; n. e.: nicht erreicht; PJ: Patientenjahr; SD: Standardabweichung; SMN: Survival of motor neuron ; SUE : schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Einordnung der Ergebnisse

Die Entwicklung der präsymptomatisch diagnostizierten und mit Risdiplam behandelten Kinder entspricht annähernd einer altersgerechten Entwicklung. Dies trifft auch für die motorische Entwicklung zu, die größtenteils in dem Bereich liegt, wie sie laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei gesunden Kindern zu erwarten ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	SMA-Patienten mit bis zu drei SMN2-Kopien, die jünger als 2 Monate sind	ja
	SMA-Patienten mit vier SMN2-Kopien, die jünger als 2 Monate sind	ja
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Risdiplam ist die erste und die einzige oral verfügbare, krankheitsmodifizierende Therapie für die Behandlung der SMA. Die orale Darreichungsform von Risdiplam ermöglicht eine häusliche SMA-Therapie mit ambulanter Betreuung durch qualifizierte Ärzte. Sie vermeidet im Vergleich zu Nusinersen Nebenwirkungen einer intrathekalen Injektion. Onasemnogen-Aparpovec wird als Einmalgabe angewendet, eine wiederholte Applikation ist nicht möglich. Die Nachhaltigkeit des Therapieergebnisses ist Gegenstand der anwendungsbegleitenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Datenerhebung zu Onasemnogen-Abepravovec. Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher. Durch die orale und kontinuierliche Gabe von Risdiplam ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Es liegen keine vergleichenden Daten vor. Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der RAINBOWFISH betrachtet:

- Bei einem Großteil der Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien generiert Risdiplam Anhaltspunkte für eine physiologische Kindesentwicklung.
- Risdiplam zeigt bei Patienten mit vier *SMN2*-Kopien im betrachteten Zeitraum eine auch ohne krankheitsmodifizierende Therapie zu erwartende altersgerechte Entwicklung. Eine frühzeitige Therapie kann dennoch indiziert sein, weil die Progression der SMA im weiteren Verlauf sonst nicht aufgehalten werden kann.

Risdiplam zeigt für einen Großteil der Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, eine altersgerechte Entwicklung. Die sehr gute Verträglichkeit wurde auch für Patienten in dieser Altersgruppe bestätigt.

Durch den Vorteil der oralen Darreichungsform und der kontinuierlichen Gabe ergibt sich für alle mit Risdiplam behandelten Patienten im Anwendungsgebiet ein ***nicht quantifizierbarer Zusatznutzen***. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „***Anhaltspunkt***“ zugeordnet.

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

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

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

Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam sind alle Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens.

Für das bisherige Anwendungsgebiet für SMA-Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, erfolgte die Nutzenbewertung des G-BA im Jahr 2021. Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

Die progressiv verlaufende SMA ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Kindesalter. Gemäß der individuellen Ausprägung wird die SMA in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Für symptomatisch diagnostizierte Patienten werden die relevanten Erscheinungsformen SMA Typ I, Typ II und Typ III 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).

Einen wichtigen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung hat die Kopienzahl des *SMN2*-Gens. Diese korreliert invers mit der Ausprägungsschwere der SMA.

Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit das NBS für SMA eingeführt, seither werden Patienten mit SMA in der Regel bereits vor dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert. Dadurch kann die Abschätzung des Schweregrads der SMA, der sich ohne Behandlung entwickeln würde, ausschließlich anhand der Anzahl der *SMN2*-Kopien erfolgen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Nusinersen ist eine intrathekal zu applizierende Therapie. Durch die Anwendungsform besteht grundsätzlich ein Risiko für Nebenwirkungen. Bei Säuglingen können eine Sedierung oder eine Vollnarkose notwendig sein. Durch eine Skoliose, die sich im Verlauf der Erkrankung entwickeln kann, kann ein bildgebendes Verfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion notwendig sein und zu einer langfristig relevanten Strahlenbelastung führen.

Onasemnogen-Abeparvovec ist die erste Genersatztherapie für SMA. Sie wird einmalig intravenös appliziert. Eine erneute Applikation ist nicht angezeigt und Daten zur Dauer der Wirksamkeit fehlen bisher. In Einzelfällen kam es nach der Behandlung zum Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie. Über das Auftreten von Todesfällen mit Leberversagen wurde berichtet.

Eine alleinige Behandlung mit **BSC** kann den natürlichen Verlauf der SMA nicht aufhalten.

Risdiplam ist die erste wirksame und sehr sichere orale Therapie für alle Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I-III oder mit einer bis vier *SMN2*-Genkopien, die krankheitsmodifizierend und systemisch wirkt. Die ambulante SMA-Therapie erspart mögliche Nebenwirkungen einer intrathekal zu applizierenden Therapie. Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	SMA-Patienten, die jünger als 2 Monate sind	57–94
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	SMA-Patienten, die jünger als 2 Monate sind	Patienten, mit bis zu drei <i>SMN2</i> -Kopien	Nicht quantifizierbar	38–62
		Patienten, mit vier <i>SMN2</i> -Kopien	Nicht quantifizierbar	19–32
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	SMA-Patienten, die jünger als 2 Monate sind	72.231,41 €
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	SMA-Patienten, die jünger als 2 Monate sind	Nusinersen	Patienten, mit bis zu drei <i>SMN2</i> -Kopien	514.609,29 €
			Patienten mit vier <i>SMN2</i> -Kopien	514.609,29 €
		Onasemnogen-Abeparvovec	Patienten, mit bis zu drei <i>SMN2</i> -Kopien	1.660.050 €
		BSC	Patienten, mit vier <i>SMN2</i> -Kopien	patientenindividuell
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Einkaufspreis Klinikpackung (1.395.000,00 €) zzgl. Mehrwertsteuer (19 %) BSC: Best Supportive Care, <i>SMN</i> : <i>Survival of motor neuron</i>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Tabelle 1-13: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht

Alter* und Körpergewicht	Empfohlene tägliche Dosis
<2 Monate	0,15 mg/kg
2 Monate bis < 2 Jahre	0,20 mg/kg
≥ 2 Jahre (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 Jahre (≥ 20 kg)	5 mg

*für Frühgeborene gilt das korrigierte Alter

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Männliche Patienten und deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen beide sicherstellen, dass während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt..

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

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