Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risdiplam (Evrysdi®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind

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

Stand: 07.09.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen 6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 62
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 64
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 65

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der zentralen SMA Typen[a] 12
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: Inzidenz der SMA (je 100 000 Lebendgeborener), nach *SMN2*-Kopienzahl, in Deutschland 23
Tabelle 3-5: Inzidenz der SMA (Fallzahlen)[a] in Deutschland in 2023 nach *SMN2*-Kopienzahl 24
Tabelle 3-6: Patienten mit SMA, die gemäß vorliegender Indikation mit Risdiplam behandelt werden können 24
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2023 bis 2028 25
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 26
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, in 2023 27
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 27
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus Risdiplam und ZVT 38
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr Risdiplam und ZVT 40
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient für Risdiplam und ZVT 41
Tabelle 3-14: Kosten von Risdiplam und ZVT 43
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Risdiplam und ZVT) 45
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Risdiplam und ZVT pro Jahr (pro Patient) 46
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für Risdiplam und ZVT (pro Patient) 47
Tabelle 3-19: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht 51
Tabelle 3-20: Auswahl der Applikationsspritze für die verordnete tägliche Dosis: 53
Tabelle 3-21: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung 59
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (4) 60
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 64

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abbildung 2: Verlauf der Inzidenz der SMA in Deutschland je 10 000 Lebendgeborener (durchgezogene Linie) zwischen 1995 und 2017 und deren Median (gestrichelte Linie); Quelle: König et al. (2019) (66, 76) 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV9	Adeno-assoziierter Virus 9
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III
BSC	Best Supportive Care
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GNP	Deutsche Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie
GOP	Gebührenordnungsposition
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HINE-2	Hammersmith Infant Neurological Examination
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NBS	Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen
Q	Quantil
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
vg	Vektorgenome
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).

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 mit einer klinisch diagnostizierten Typ I-, Typ II- oder Typ III-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens (1). Dieses Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Patienten, die jünger als zwei Monate sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für SMA-Patienten, die jünger als zwei Monate sind, wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der nachfolgenden Therapien herangezogen:

a) Für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Nusinersen (Spinraza®) und Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)

b) Für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Nusinersen und BSC

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).

Zur Indikationserweiterung für „Patienten, die jünger als zwei Monate sind" gab es kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

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.

Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind (1). Dieser Patientenpopulation kommt eine besondere Bedeutung zu, da ein frühestmöglicher Therapiebeginn insbesondere für die SMA Typen I und II für den weiteren Erkrankungsverlauf entscheidend ist (2, 3). Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen (NBS) um das Screening auf SMA erweitert, so dass im deutschen Versorgungskontext nun die Möglichkeit besteht, nahezu alle Neugeborenen präsymptomatisch mittels genetischem Nachweis unmittelbar nach der Geburt zu diagnostizieren (4). Diese Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch keine klinische Symptomatik auf, es besteht jedoch insbesondere bei einer geringen Anzahl an *SMN2*-Genkopien ein hohes Risiko für ein frühes Einsetzen der SMA-Symptomatik innerhalb weniger Monate und schwere Krankheitsverläufe (4). Im Jahr 2021 hat der G-BA Beschlüsse zu den drei zugelassenen Therapien zur Behandlung der SMA (Risdiplam, Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec) gefasst. Der G-BA hat in diesen drei Verfahren für präsymptomatisch mit SMA diagnostizierte Patienten eine Aufteilung nach der Anzahl der

SMN2-Kopien vorgenommen (5–7). Im Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Risdiplam wurde für präsymptomatisch mit einer SMA diagnostizierte Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec“ als ZVT festgelegt (8). In der Nutzenbewertung zu Risdiplam wurde für präsymptomatisch diagnostizierte Patienten mit vier *SMN2*-Kopien eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen und BSC“ als ZVT festgelegt (7). Für alle präsymptomatisch diagnostizierten Patienten mit SMA wird in der deutschen S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der SMA ein frühestmöglicher Therapiebeginn empfohlen (3). Dies betrifft auch präsymptomatische, mit einer SMA diagnostizierte Kinder mit vier *SMN2*-Kopien. Alternativ gibt es für diese Kinder die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens unter engmaschiger Verlaufskontrolle (3).

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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die im Jahr 2021 abgeschlossenen Verfahren des G-BA zur SMA inklusive der Beschlüsse und Tragenden Gründe, den Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Risdiplam, sowie die aktuelle S1-Leitlinie „Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie zur aktuellen Versorgungsrealität“ (3, 5–10).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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: August 2023; 2023.
2. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. Mol Neurobiol; 55(8):6307–18, 2018. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9.
3. Kölbel H M-FW. S1 Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie.
4. G-BA. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de; 2021.
5. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.

6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 4. November 2021; 2021.
7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.
8. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen: Vom 21. Juli 2022; 2022.
9. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.
10. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.

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). Im Jahr 1995 wurde der Funktionsverlust des *SMN1*-Gens als die zentrale und unabhängig vom Manifestationsalter und der klinischen Verlaufsform auftretende Erkrankungsursache identifiziert (3). Eine detaillierte Beschreibung der genetischen Ursache und Pathophysiologie der SMA wird in Modul 2 des vorliegenden Nutzendossiers vorgenommen, da auf Basis dieser Inhalte der Wirkmechanismus von Risdiplam charakterisiert wird.

Gemäß der individuellen Ausprägung wird die SMA in der Literatur 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) (4–6). Hieraus ergibt sich die in Tabelle 3-1 dargestellte Einteilung. Um das Kontinuitätsspektrum der Erkrankung und den aktuellen motorischen Status besser abzubilden, führte die Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) in Zusammenarbeit mit der deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) sowie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im Rahmen ihrer im Jahr 2020 erstveröffentlichen S1-Leitlinie eine Unterteilung der Patienten in „Non-Sitter", „Sitter" und „Walker" ein (7).

Einen wichtigen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung hat die Kopienzahl des *SMN2*-Gens (8). Diese korreliert in vielen, aber nicht in allen Fällen, invers mit der Ausprägungsschwere der SMA. Dennoch sind die Übergänge zwischen den Typen fließend und die phänotypische Heterogenität nimmt von SMA Typ I zu SMA Typ III und mit höherem Lebensalter deutlich zu (9–11). Das Vorhandensein von einer bis vier *SMN2*-Genkopien manifestiert sich in der Regel klinisch in einer SMA Typ I, Typ II oder Typ III (12). Patienten, die keine oder mehr als vier *SMN2*-Genkopien aufweisen, kommen im Versorgungskontext fast nicht vor (12, 13).

Im Oktober 2021 wurde deutschlandweit das NBS für SMA eingeführt, seither werden Patienten mit SMA in der Regel bereits vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome diagnostiziert (14). Durch die präsymptomatische Diagnose kann die Abschätzung des

Schweregrads der Erkrankung, der sich ohne Behandlung entwickeln würde, in den meisten Fällen ausschließlich anhand der Anzahl der *SMN2*-Kopien erfolgen (10).

Klinische Manifestation und Klassifikation der SMA bei Therapiestart nach Symptombeginn

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). 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.

Tabelle 3-1: Klassifikationskriterien der zentralen SMA Typen[a]

SMA Typ	**Erreichter motorischer Meilenstein**	**Erstmanifestation der Symptomatik**	**Typische *SMN2*-Kopienzahl**	**Typische Lebenserwartung (natürlicher Verlauf)**
Typ I	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 4)	70 % der Patienten erreichen das 25. Lebensjahr
Typ III	freies Stehen und Gehen	> 18 Monate	3 – 4	fast normal

[a] modifiziert nach (1, 5, 10, 15, 16)
SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

Verlaufsbeurteilung der SMA

Eine zentrale Komponente in der Beurteilung des klinischen Verlaufs einer SMA ist die motorische Funktion. Zur Evaluation des motorischen Funktionszustandes bei Säuglingen und Kleinkindern sind der „Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III“ (BSID-III), der „Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders“ (CHOP-INTEND) und der „Hammersmith Infant Neurological Examination-2“ (HINE-2) bewährte und valide Messinstrumente (17–24). Eine detaillierte Beschreibung dieser Testverfahren wird in Modul 4 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) im natürlichen Verlauf der Erkrankung nie erreicht (25). 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 (26).

Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam

Als Zielpopulation für den Einsatz von Risdiplam werden alle Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens definiert (27). Dies deckt alle Erscheinungsformen der SMA im deutschen Versorgungskontext ab.

Für das bisherige Anwendungsgebiet der 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 erfolgte die Nutzenbewertung des G-BA im Jahr 2021 (28). Das vorliegende Nutzendossier behandelt die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind.

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 Jahren durch die Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien und einer Genersatztherapie enorme Fortschritte (3, 15, 29). Entscheidend für die Definition des individuellen Therapieziels ist der frühestmögliche Therapiebeginn zu einem Zeitpunkt, an dem Motoneurone noch nicht irreversibel geschädigt sind (30, 31). Vor diesem Hintergrund wurde in Deutschland im Oktober 2021 das NBS für SMA flächendeckend eingeführt (14). Dies ist Voraussetzung, um Risdiplam, Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec nach einer präsymptomatischen Diagnose anzuwenden (27, 32, 33). Risdiplam ist bisher das einzige krankheitsmodifizierende Therapeutikum, das oral angewendet werden kann.

Nusinersen

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen erhielt als erste den Spleißprozess modifizierende Therapie im Juni 2017 die Zulassung für die Therapie der SMA in Europa (32, 34). Es handelt sich um eine intrathekal zu applizierende krankheitsmodifizierende Therapie, bei der synthetisch hergestellte kurzkettige Nukleinsäuren durch spezifische Bindung an Nukleinsäuresequenzen die Genexpression modifizieren (35, 36). Es existieren folgende Limitationen einer Therapie mit Nusinersen bei Säuglingen und Kleinkindern:

- Für die Durchführung einer intrathekalen Injektion bei Säuglingen und Kleinkindern sind eine Sedierung und ein entsprechender Personalaufwand notwendig. Die Fachinformation zu Nusinersen weist darauf hin, dass bei Vorliegen einer Skoliose, die sich im Verlauf der Erkrankung entwickeln kann, ein bildgebendes Verfahren zur Überwachung der intrathekalen Injektion in Betracht zu ziehen ist (32). Aufgrund der wiederholten Durchführung bildgebender Verfahren sind die Patienten einer langfristig relevanten Strahlenbelastung ausgesetzt (37–39).

- 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 eines postpunktuellen Kopfschmerzes und Rückenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen durch die Veränderung des intrathekalen Volumens sowie in Einzelfällen ein kommunizierender Hydrozephalus genannt (32, 40).

Onasemnogen-Abeparvovec

Onasemnogen-Abeparvovec ist die erste, seit Mai 2020 zugelassene Genersatztherapie für SMA (41). Sie wird einmalig intravenös appliziert (42). Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA, European Medicines Agency) 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 (33, 43). 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 und die EMA publizierte dazu eine Sicherheitsinformation („Direct Healthcare Professional Communication“) für Fachkreise (44, 45). 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 (43, 46). Es ist gegenwärtig nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam angewendet werden kann, wenn die Anti-Adeno-assoziierter-Virus-9-(AAV9)-Antikörpertiter über 1:50 liegen (33, 47).

- Eine erneute Applikation ist nach bisherigen Erkenntnissen nicht angezeigt (41, 48).

- Die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec kann zu einer Aktivierung des Komplementsystems und dies zu hepatischen Nebenwirkungen führen, die mit der Notwendigkeit einer wochenlangen hochdosierten Therapie mit Glukokortikoiden einhergehen kann (49, 50). Über das Auftreten von Todesfällen mit Leberversagen wurde berichtet (51).

Empfehlungen der Fachgesellschaften

In der aktuellen S1-Leitlinie „Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie“ wird das frühestmögliche Ansetzen einer krankheitsmodifizierend oder kausal wirksamen Therapie empfohlen (7).

Alle Patienten mit einer präsymptomatischen SMA-Diagnose können bei Therapiewunsch und nach eingehender ärztlicher Aufklärung mit Nusinersen behandelt werden, wenn keine medizinischen Kontraindikationen vorliegen und eine intrathekale Injektion möglich ist (7). 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 (52–54).

Bezüglich der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec wird in der S1-Leitlinie die Zulassung dargelegt (7). Es wird empfohlen, Onasemnogen-Abeparvovec nur bei AAV9-negativen Personen bzw. bei Antikörper-Konzentrationen < 1:50 einzusetzen und eine AAV9-Antikörperbestimmung vor Therapiebeginn durchzuführen (7). 2020 wurde ein von europäischen Experten für neuromuskuläre Erkrankungen verfasstes „ad hoc“-Konsensuspapier mit Richtlinien zur Patientenselektion, Sicherheitsaspekten, Langzeit-Verlaufskontrolle und Qualifikation der Behandler publiziert (55). In einem Konsensuspapier der deutschen Vertretung der GNP und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM) wird 2020 ergänzend empfohlen, dass die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec ausschließlich unter strengen Sicherheitsauflagen durch entsprechend qualifizierte und erfahrene neuromuskuläre Behandlungszentren erfolgen sollte (47). Dies wird auch durch die Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung des G-BA gefordert (56).

Risdiplam und Deckung des therapeutischen Bedarfs

Risdiplam ist aufgrund seines umfassenden und breit angelegten Studienprogramms die erste zugelassene orale Therapie für Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens. Es wurde gezeigt, dass Risdiplam die messbaren SMN-Proteinspiegel um etwa den Faktor 2 erhöhen kann und ein sehr gutes Wirksamkeits- und Veträglichkeitsprofil aufweist, welches in den pivotalen Studien umfassend charakterisiert und bereits in einem separaten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA bewertet wurde (29, 57–61). Risdiplam weist weitere vorteilhafte Eigenschaften auf:

- Die orale Darreichungsform ermöglicht eine häusliche krankheitsmodifizierende SMA-Therapie mit ambulanter Betreuung durch qualifizierte Ärzte.

- Risdiplam erspart mögliche Nebenwirkungen sowie den zusätzlichen Aufwand und die Belastungen, die mit einer intrathekal zu applizierenden Therapie verbunden sind (z. B. sedierende Maßnahmen und eine zunehmende Strahlenbelastung).

- Die tägliche Einnahme von Risdiplam verhindert das Auftreten klinisch relevanter Talspiegel und stellt einen kontinuierlichen Schutz von Motoneuronen sicher (27).

- Als niedermolekulare Verbindung hat Risdiplam durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke eine systemische Wirkung innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems (27, 62, 63).

- Risdiplam ist sicher anwendbar und hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil (27).

Zusammenfassend ist Risdiplam die erste wirksame und sichere orale Therapie für alle Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II, oder Typ III oder mit einer bis vier *SMN2*-Genkopien, die krankheitsmodifizierend und systemisch wirkt (27).

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.

Die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Risdiplam wird wie folgt definiert:

Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind (27).

Patienten mit einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, Typ II oder Typ III oder mit SMA und einer bis vier *SMN2*-Genkopien, die zwei Monate alt oder älter sind und mit Risdiplam behandelt werden können, wurden bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (64, 65).

Es wird angenommen, dass alle Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, durch das NBS für SMA diagnostiziert werden. Nicht in der Zulassung enthalten und damit von der Zielpopulation ausgeschlossen sind Patienten mit SMA mit mehr als vier *SMN2*-Genkopien (27).

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz wurde 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 (66).

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 (67–70). 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 von symptomatisch diagnostizierten Patienten rund 10 % Typ I, mehr als 40 % Typ II und knapp 50 % Typ III zuzuordnen wären (71, 72).

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 (67)	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, II, III, < 16 Jahre)
Lally et al., 2017 USA (71)	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 (68)	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 (69)	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 (70)	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 (72)	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 (73); 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 (71, 73)

b: Bei etwa einem Drittel der Patienten mit SMA ist kein Nachweis einer *SMN1*-Gendeletion/Mutation möglich (63, 68, 74)

c: Eigene Berechnung, nach Patienten gewichtete mittlere Prävalenz aus Europa stammenden Studien. Die Berechnung ist in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt (66)

SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN*: *Survival of Motor Neuron*; 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 2018–2020 (75). Den Autoren zufolge konnte bei 1,45 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 (76). 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. Die Einteilung nach Schweregrad erfolgt bei König et al. ausschließlich nach SMA Typ I, II oder III (76). Es wurden fast die Hälfte aller Patienten dem SMA Typ I, etwa ein Drittel dem SMA Typ II und nur noch rund ein Fünftel dem 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. im oberen Bereich.

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

Autor, Jahr **Land, Region**	**Studie**	**Bezugsjahr** **Inzidenz** **(je 10 000 Lebendgeborener)**
Arkblad et al., 2009 West-Schweden (67)	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 (76)	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 (71)	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 %
Sugarman et al. (2012) (2) USA	Hochdurchsatzsequenzierung von n = 68 471 Screening-Proben 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]

Autor, Jahr **Land, Region**	**Studie**	**Bezugsjahr** **Inzidenz** **(je 10 000 Lebendgeborener)**
Verhaart et al. (2017) (72) Europa	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]
Czibere et al. (2020) (77) Müller-Felber et al. (2020) (78) Vill et al. (2021) (75) Bayern und NRW	Bundesländerweites Neugeborenen-Screening; die einzelnen Publikationen beschreiben die Ergebnisse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten; der derzeit aktuelle Datensatz ist in der Publikation von Vill et al. enthalten	2018–20 1,45 (mit *SMN1*-Gendeletion/Mutation)[e] 0,72 (Ein-Jahresinzidenz) 39,5 % mit 2 *SMN2* Kopien 23 % mit 3 *SMN2* Kopien 32,5 % mit 4 *SMN2* Kopien 4,5 % mit 5 *SMN2* Kopien
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]	

Alle Berechnungen sind in einer Excel Tabelle als Quelle hinterlegt (66)
[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 Lebendgeborener
[d] Eigene Berechnung, nach Patienten gewichtete mittlere Inzidenz aus Europa stammenden Studien.
[e] Eigene Umrechnung von 1/7 524 Lebendgeborenen, bezogen auf einen 2-Jahreszeitraum
[f] Bei der Bildung der Spanne für SMA Typ I, II, III wurden nur die Angaben Arkblad et al. (2009), König et al. (2019), Lally et al. (2017) und Müller-Felber et al. berücksichtigt (67, 71, 76, 78–80)
SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; Q: Quantil, *SMN: Survival of Motor Neuron;* USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) im Einreichungsjahr des Dossiers liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die neuesten Zahlen zur Inzidenz der SMA in Deutschland beziehen sich auf 1995 bis 2020 (75, 76). Daher musste bis zum Einreichungsjahr des Dossiers eine Prognose erstellt werden. Da es sich bei der Zielpopulation um Patienten mit SMA handelt, die jünger als zwei Monate sind, wurde ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell erstellt, welches die Anzahl der Neugeborenen mit SMA im Einreichungsjahr des Dossiers abschätzt, die in der vorliegenden Indikation mit Risdiplam behandelt werden können.

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Da es sich bei der Zielpopulation um Patienten mit SMA handelt, die jünger als zwei Monate sind, werden sie aufgrund des flächendeckend eingeführten NBS für SMA in Deutschland präsymptomatisch diagnostiziert. Um die Verteilung des Schweregrades der SMA, der sich

ohne Behandlung entwickeln würde, beschreiben zu können, wurde ein epidemiologisches Modell erstellt, das die Zielpopulation nach Anzahl der *SMN2*-Genkopien unterscheidet.

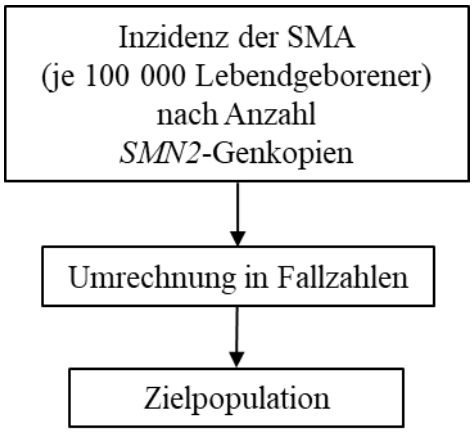

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Im Folgenden wird in jedem Berechnungsschritt eine Spanne (Ober- und Untergrenze) dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (66).

Grundsätzliche vereinfachende 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 (81). 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.

- Daten zur Inzidenz der SMA in Deutschland sind bei Vill et al. (2021) und König et al. (2019) gezeigt (75, 76). Diese wurden zur Abschätzung der Zielpopulation im vorliegenden Dossier herangezogen. Die Einteilung nach Schweregrad erfolgt bei König et al. ausschließlich nach SMA Typ I, II oder III und umfasst auch die Patienten, die präsymptomatisch diagnostiziert wurden. König et al. liefern keine Informationen zur Anzahl der *SMN2*-Genkopien. Vill et al. wiederum weisen die Ergebnisse ihres Neugeborenenscreeings vollständig anhand der gefundenen *SMN2*-Kopienzahl aus. Zwecks Modellvereinfachung wurde deren Verteilung auf die Inzidenz bei König et al. generalisiert.

- Nur die retrospektive Studie von König et al. (2019) lieferte eine Zeitreihe zur Inzidenz der SMA in Deutschland (76). Die niedrigen Werte zu Beginn und am Ende sind vermutlich auf die Unvollständigkeit der Erfassung zurückzuführen (Abbildung 2). Die

zyklischen Schwankungen dazwischen eher auf ein „Rauschen“, das durch die unterschiedlichen Datenquellen selbst bedingt sein könnte. Daher wurde auf eine weitere Interpretation bzw. Trendabschätzung verzichtet und angenommen, dass der Median ein ausreichend genaues Maß für die Beschreibung und Prognose der Inzidenz der SMA in Deutschland darstellt.

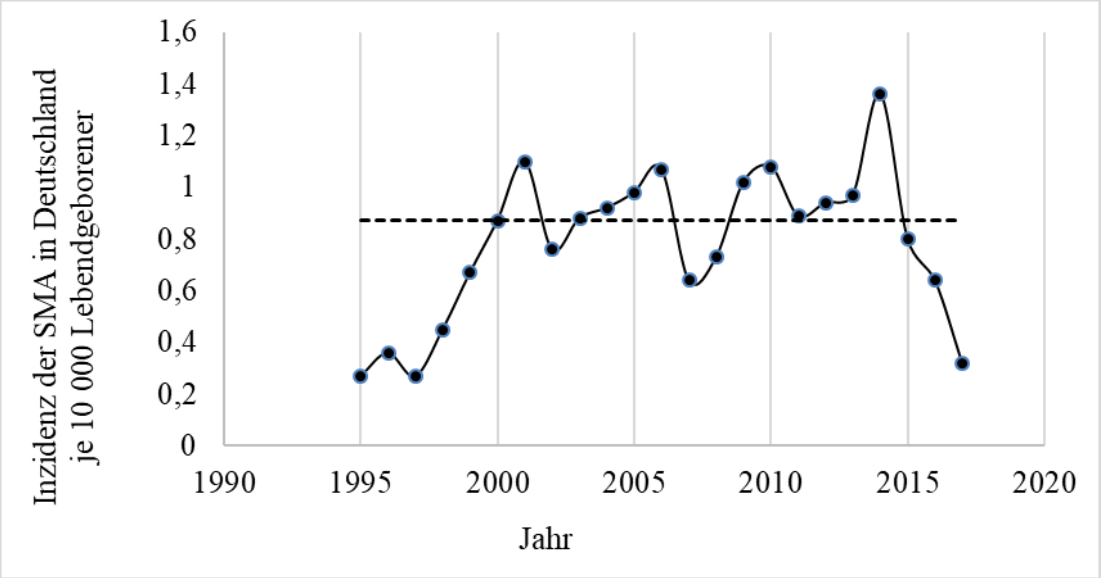

Abbildung 2: Verlauf der Inzidenz der SMA in Deutschland je 10 000 Lebendgeborener (durchgezogene Linie) zwischen 1995 und 2017 und deren Median (gestrichelte Linie); Quelle: König et al. (2019) (66, 76)

Patienten mit einer SMA

Ad (1) Berechnung der Inzidenz (je 100 000 Lebendgeborener)

Nur die Publikation von König et al. (2021) lieferte Daten zur Inzidenz der SMA für das gesamte Gebiet der Bundesrepublik Deutschland. 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 (76). König et al. berechneten deren jährliche Inzidenz je 10 000 Lebendgeborener 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 die mediane 1-Jahresinzidenz 0,87 bzw. 8,7 je 100 000 Lebendgeborener.

In der Publikation von Vill et al. (2021) sind die Daten zum NBS für SMA in zwei deutschen Bundesländern gezeigt (75). Zwischen Januar 2018 und Januar 2020 wurden 297 163 Proben untersucht, die rund 78 % der Neugeborenen aus Bayern und 37 % der Neugeborenen aus Nordrhein-Westfalen abdecken. Analysen basierend auf Polymerase-Kettenreaktion ergaben 43 Fälle mit einer homozygoten Deletion des *SMN1*-Gens, welches einer Geburtsprävalenz von 1:6 910 Lebendgeborener oder annäherungsweise, unter Annahme einer Gleichverteilung, einer

Inzidenz von 14,5 (100 000/6 910) je 100 000 Lebendgeborener entspricht. Die Verteilung der Anzahl der *SMN2*-Genkopien bei Vill et al. sowie deren Generalisierung auf König et al. (2019) ist in Tabelle 3-4 gezeigt.

Tabelle 3-4: Inzidenz der SMA (je 100 000 Lebendgeborener), nach *SMN2*-Kopienzahl, in Deutschland

SMN2-Kopienzahl	**Anzahl Fälle (%[a]) Vill et al. (2021) (75)**	**Inzidenz (je 100 000 Lebendgeborener) Vill et al. (2021) (75)**	**Inzidenz (je 100 000 Lebendgeborener) König et al. (2019) (76)**
2	17 (41,5 %)	5,7	3,4
3	10 (24,4 %)	3,3	2,0
4	14 (34,1 %)	4,7	2,8
≤ 4	41 (100 %)	13,7[b]	8,3[c]

[a] Anteilswerte beziehen sich auf Lebendgeborene mit ≤ 4 *SMN2*-Genkopien (66, 75)

[b] eigene Berechnung auf Basis einer Inzidenz von 1:6 910 Lebendgeborener oder 14,5 (100 000/6 910) je 100 000 Lebendgeborener, bezogen auf einen Zeitraum von zwei Jahren, exklusive Lebendgeborene mit > 4 *SMN2*-Genkopien (66, 75)

[c] mediane Inzidenz der SMA, bei Kindern geboren zwischen 1995 und 2017 in Deutschland, exklusive Lebendgeborene mit > 4 *SMN2*-Genkopien (66, 76)

SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron* 2

Ad (2) Berechnung der inzidenten Fallzahlen

Das Statistische Bundesamt weist keine Prognose der Lebendgeborenen aus. Daher erfolgte die Umrechnung der Inzidenz (je 100 000 Lebendgeborener) aus Tabelle 3-4 in Fallzahlen anhand einer Multiplikation mit der Anzahl der unter Einjährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo gewählt, die 782 000 unter Einjährige im Kalenderjahr 2023 in Deutschland prognostiziert (82). Unter Annahme einer stabilen Entwicklung der Inzidenz, d. h. unter Konstanthaltung der Inzidenz aus Tabelle 3-4 ergeben sich für 2023 die in Tabelle 3-5 dargestellten Fallzahlen.

Tabelle 3-5: Inzidenz der SMA (Fallzahlen)[a] in Deutschland in 2023 nach *SMN2*-Kopienzahl

***SMN2*-Kopienzahl**	**Inzidenz (Fallzahlen) Vill et al. (2021)[a,b] (75)**	**Inzidenz (Fallzahlen) König et al. (2019)[a,c] (76)**
2	45	27
3	26	16
4	37	22

[a] die Umrechnung in Fallzahlen erfolgte anhand der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-W2-L2) (82)

[b] basierend auf einer Inzidenz von 14,5 (je 100 000 Lebendgeborener) (66, 75)

[c] basierend auf einer Inzidenz von 8,7 (je 100 000 Lebendgeborener) (66, 76)

SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron 2*

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in zwei Schritten: Zuerst wurde die Spanne der Inzidenz der SMA insgesamt (8,7 bis 14,5 je 100 000 Lebendgeborener) auf Basis zweier epidedmiologischer Studien in Deutschland für 2023 bestimmt und entsprechend der Verteilung der *SMN2*-Kopienzahl bei Vill et al. (2021) gruppiert. Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts ergab die inzidenten Fallzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers. Außerdem erfolgt eine Gruppierung der *SMN2*-Kopienzahl analog der ZVT, die zwischen Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Genkopien und Patienten mit vier *SMN2*-Genkopien unterscheidet (siehe Abschnitt 3.1.1). Die Patienten mit SMA, die gemäß vorliegender Indikation mit Risdiplam behandelt werden können, sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Patienten mit SMA, die gemäß vorliegender Indikation mit Risdiplam behandelt werden können

Ad	**Angaben für Deutschland in 2023**	**≤ 3 *SMN2*-Genkopien**	**4 *SMN2*-Genkopien**	**Gesamt**
1)	Inzidenz der SMA (je 100 000 Lebendgeborener)	5,5[a,c]–9,0[b,c]	2,8[a,c]–4,7[b,c]	8,3[a]–13,7[b]
2)	Inzidenz der SMA (Fallzahlen)[b]	43[a,c,d]–71[b,c,d]	22[a,c,d]–37[b,c,d]	65[a,d]–108[b,d]
3)	Zielpopulation: Patienten mit SMA in Deutschland < 2 Monate	43[a,c,d]–71[b,c,d]	22[a,c,d]–37[b,c,d]	65[a,d]–108[b,d]

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

[a] mediane Inzidenz der SMA von 1995 bis 2017 bei König et al. (2021) exklusive Patienten mit fünf *SMN2*-Genkopien (76)

[b] Inzidenz der SMA nach Vill et al. (2021) exklusive Patienten mit fünf *SMN2*-Genkopien (75)

[c] Verteilung der *SMN2*-Kopienzahl nach Vill et al. (2021) (75)

[d] Umrechnung in Fallzahlen anhand der unter Einjährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose Variante 2 (G2-L2-W2) (82)

SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron 2*

Folglich könnten in der vorliegenden Indikation mindestens 65, höchstens jedoch 108 Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, mit Risdiplam behandelt werden. Bei 43–71 Patienten liegen bis zu drei *SMN2*-Genkopien vor. 22–37 Patienten weisen vier *SMN2*-Genkopien auf.

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 die Angabe von Quellen.

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2028

In dem vorliegenden epidemiologischen Modell wird von einer konstanten Entwicklung der Inzidenz der SMA bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2023) und innerhalb der nachfolgenden fünf Jahre ausgegangen. Die Prognose der Inzidenz (je 100 000 Lebendgeborener) und Multiplikation mit der Bevölkerung der unter Einjährigen der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose Variante 2 (G2-L2-W2) führt zu einer leichten Abnahme der Patientenzahlen im betrachteten Zeitraum, der jedoch einzig durch den demografischen Wandel bedingt ist (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2023 bis 2028

Zielpopulation	Patienten mit SMA	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Untergrenze	≤ 3 *SMN2*-Genkopien	43	42	42	41	41	41
	4 *SMN2*-Genkopien	22	22	22	21	21	21
	Gesamt	65	64	63	63	62	62
Obergrenze	≤ 3 *SMN2*-Genkopien	71	70	69	69	68	67
	4 *SMN2*-Genkopien	37	36	36	36	35	35
	Gesamt	108	107	106	104	103	102

Angaben umfassen ausschließlich bis zu zwei Monate alte Patienten mit SMA mit bis zu 4 *SMN2*-Genkopien (66)
SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron 2*

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)[a]**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)[a,b]**
Risdiplam	65–108	57–94
[a] Angaben umfassen ausschließlich bis zu zwei Monate alte Patienten mit SMA mit bis zu 4 *SMN2*-Genkopien (66) [b] auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,9 % (66, 82, 83) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron 2*		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Risdiplam in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2022 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2022 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,9 % (73 629 888 / 83 797 985), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2022 angenommen wird (83, 84).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2023 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend 2023 innerhalb eines Jahres mit Risdiplam in der vorliegenden Indikation behandelt werden können, beträgt somit mindestens 57, höchstens jedoch 94.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind, in 2023

Populationen in Deutschland in 2023		Anzahl Patienten
A	Bevölkerung (in tausend)[a]	83 654
B	Lebendgeborene (in tausend)[b]	782
C	Inzidenz der SMA (je 100 000 Lebendgeborene)	8,3[c]–13,7[d]
D	Inzidenz der SMA (Fallzahlen)	65[c,b]–108[d,b]
E	87,9 % [e] von D) sind GKV-Patienten	57[c,b,e]–94[d,b,e]

a: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2 (G2-L2-W2) (82)

b: Unter Einjährige; Quelle: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2 (G2-L2-W2) (82)

c: Mediane Inzidenz der SMA von 1995 bis 2017 bei König et al. (2021), exklusive Patienten mit 5 *SMN2*-Genkopien (76)

d: Inzidenz der SMA nach Vill et al. (2021), exklusive Patienten mit 5 *SMN2*-Genkopien (75)

e: Eigene Berechnung, Division des Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2022 durch die durchschnittliche Bevölkerung im selben Jahr (66, 82, 83)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN2: Survival of Motor Neuron 2*

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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	SMA-Patienten, mit bis zu drei *SMN2*-Kopien, die jünger als 2 Monate sind[a]	Nicht quantifizierbar	38–62
	SMA-Patienten, mit vier *SMN2*-Kopien, die jünger als 2 Monate sind[a]	Nicht quantifizierbar	19–32

[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. Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens, die zwei Monate alt oder älter sind und mit Risdiplam behandelt werden können, wurden bereits im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet (64).

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN*: *Survival of Motor Neuron*

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 2023 57–94 GK-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 zugrundeliegender Inzidenz der SMA in Deutschland Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Spanne angegeben.

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. Die Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in Pubmed identifiziert.

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Risdiplam wurde eine orientierende Literaturrecherche 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 (66).

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (82).

Alle weiteren Daten wurden anhand einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE gewonnen (66). Eine zusätzliche Handsuche (Schneeballsystem) ergab die Publikation von König et al. (2021) und Vill et al. (2021) (75, 76).

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

Die Anzahl der GK-versicherten Patienten wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (83). Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte mittels Divison der Anzahl der GK-Versicherten durch die durchschnittliche Bevölkerungszahl Deutschlands im selben Jahr, die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt wurde (84).

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. 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.
4. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genet Med; 12(3):145–52, 2010. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e713.
5. 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.
6. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. Neurobiol Dis; 3(2):97–110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.
7. Kölbel H M-FW. S1 Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. G-BA. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de; 2021.
15. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. Arch Neurol; 68(8):979–84, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.74.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Cowan F, Haataja L, Mercuri E. Hammersmith Infant Neurological Examination (v 07.07.17): Summary of Examination; 2017.

22. Lennon EM, Gardner JM, Karmel BZ, Flory MJ. Bayley Scales of Infant Development: in Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development (ISBN 9780123708779), 2008.
23. Aylward GP. Bayley Scales of Infant and Toddler Development: In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds) Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, New York, https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1522; 2011.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Roche. Fachinformation Evrysdi: Stand: August 2023; 2023.
28. Roche. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)): 2021-05-01-D-663; 1.5.2021.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Biogen. Fachinformation Spinraza: Stand: Januar 2022; 2022.
33. Novartis. Fachinformation Zolgensma: Stand: Mai 2023; 2023.
34. Biogen. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Spinraza/Nusinersen; 11.1.2018.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. Biogen. 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; 2018.
41. 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.
42. 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.
43. Novartis. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Zolgensma, INN-Onasemnogene abeparvovec; 27.5.2020.
44. EMA. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec): risk for thrombotic microangiopathy: Direct healthcare professional communication (DHPC). Procedure number EMEA/H/C/004750/II/0008. First Published 18/03/2021.
45. Novartis. Rote-Hand-Brief: Zol-gens-ma (Ona-sem-no-gen-Abe-par-vo-vec): Risiko einer Thrombotischen Mikroangiopathie. 18.03.2021; 2021.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment

of spinal muscular atrophy. J Hepatol; 74(3):560–6, 2021. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.001.

50. Weiß C, Ziegler A, Becker L-L, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G et al. Real-World Data for Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma) in Spinal Muscular Atrophy. Neuropediatrics, 2021. doi: 10.1055/s-0041-1739695.
51. Novartis. Zolgensma acute liver failure update. URL: https://www.novartis.com/news/zolgensma-acute-liver-failure-update [aufgerufen am: 22.08.2022].
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Chriboga CA, Mercuri E, Fischer D, Kraus D, Yeung WY, Kletzl H et al. JEWELFISH: Risdiplam (RG7916) increases SMN protein in non-naïve patients with SMA: Presented at the 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6, 2018; 2018.
59. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology; 21(1):42–52, 2022. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

60. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med; 384(10):915–23, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2009965.
61. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.
62. 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.
63. 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.
64. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplam (Spinale Muskelatrophie): Vom 21. Oktober 2021; 2021.
65. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Risdiplam (Evrysdi®) Modul 3A; 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie(SMA) bei Patienten ab einem Alter von zwei Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten SMA: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; 2021.
66. Roche. Beschreibung des epidemiologischen Modells; 26.7.2023.
67. 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.
68. 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.
69. Rasmussen M, Risberg K, Vøllo A, Skjeldal O. Neuromuscular disorders in children in South-Eastern Norway. J Pediatr Neurol; 10(02):95–100, 2012. doi: 10.3233/JPN-2012-0542.
70. 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.
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis; 16(1):153, 2021. doi: 10.1186/s13023-021-01783-8.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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, 2014. doi: 10.1007/s00415-013-7154-1.
80. 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.
81. 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.
82. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2019.
83. BMG. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Jahresdurchschnitt 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [aufgerufen am: 27.07.2023].

84. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland 2022: Tabelle 12411-0040 [aufgerufen am: 27.07.2023].

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 3-11 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 0). 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus Risdiplam und ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	SMA	kontinuierlich, 1 mal täglich	365	365
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec				
Nusinersen 1. Jahr	SMA	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1
Onasemnogen-Abeparvovec	SMA	Einmalgabe	1	1
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC				
Nusinersen 1. Jahr	SMA	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			
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. BSC: Best Supportive Care; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN*: *Survival of motor neuron;* vg: Vektorgenome; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie;				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels (Risdiplam) und der im Rahmen der ZVT möglichen Therapieoptionen Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1–3). Dieses Dossier des zu bewertenden Arzneimittels Risdiplam bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Patienten mit SMA, die jünger als zwei Monate sind. Aus diesem Grund wird für alle dargestellten Therapieoptionen einheitlich der jeweilige Behandlungsmodus im ersten Jahr dargestellt. Zur Darstellung des Verbrauchs und der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der kontinuierlich zu verabreichenden Therapien Nusinersen und Risdiplam über das erste Therapiejahr hinaus wird auf die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Nusinersen (G-BA Beschluss vom 20.05.2021) und Risdiplam (G-BA Beschluss vom 21.10.2021) verwiesen.

Risdiplam ist zugelassen für die Behandlung der SMA bei Patienten 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

angewendet 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 intrathekale Injektion im ersten Therapiejahr an den Therapietagen 0, 14, 28 und 63 angewendet. Es schließt sich eine Erhaltungstherapie mit einer intrathekalen Gabe alle vier Monate an. Insgesamt ergeben sich somit 6,5 Behandlungen zu je einem Tag im ersten Therapiejahr (2).

Onasemnogen-Abeparvovec ist zugelassen für Patienten mit SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I oder Patienten mit SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens. Das Arzneimittel ist eine Genersatztherapie, die zur Anwendung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt ist (3).

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 Therapieempfehlungen keine allgemeingültigen Maßnahmen und somit auch keine allgemein gültigen Kostenangaben abgeleitet und dargestellt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr Risdiplam und ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Risdiplam	SMA	kontinuierlich, 1 mal täglich	365
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec			
Nusinersen 1. Jahr	SMA	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5
Onasemnogen-Abeparvovec	SMA	Einmalgabe	1
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC			
Nusinersen 1. Jahr	SMA	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
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. BSC: Best Supportive Care; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN: Survival of motor neuron;* ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie;			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient für Risdiplam und ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risdiplam	SMA	365	0,19 mg/kg = 1,44 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1,44 mg x 365 = 525,6 mg
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec				
Nusinersen 1. Jahr	SMA	6,5	12 mg	78 mg
Onasemnogen-Abeparvovec	SMA	1	$3{,}3\times10^{14}$ vg bis $2{,}31\times10^{15}$ vg	1 Infusionslösung
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC				
Nusinersen 1. Jahr	SMA	6,5	12 mg	78 mg
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			

BSC: Best Supportive Care; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN: Survival of motor neuron;* ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 bis zu einem Alter von zwei Monaten mit einer Dosis von 0,15 mg pro kg Körpergewicht, ab einem Alter von zwei Monaten 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 angewendet.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines unter 1-jährigen Kindes von 7,6 kg zugrunde gelegt (4).

Im ersten Lebens- und Therapiejahr werden zwei unterschiedliche Dosierung von Risdiplam verabreicht, sodass zunächst die durchschnittliche Tagesdosis des ersten Jahres berechnet wurde. Diese beträgt 0,19 mg/kg Körpergewicht und ergibt sich aus einer minimalen Dosierung von 0,15 mg/kg Körpergewicht für die ersten zwei Monate und einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht für die verbleibenden 10 Monate des Jahres. Bei einem durchschnittlichen

Körpergewicht eines unter 1-jährigen Kindes von 7,6 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag von 1,44 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch dieser Patienten liegt demnach bei 525,6 mg.

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 (6,5 x 12 mg) 78 mg Nusinersen.

Die Dosierung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts. Gemäß Fachinformation ist eine Dosierung von $1{,}1 \times 10^{14}$ Vektorgenomen (vg) pro kg Körpergewicht empfohlen. Für Patienten zwischen 2,6 kg und 21 kg Körpergewicht ergibt sich daraus eine Dosis von $3{,}3 \times 10^{14}$ vg bis $2{,}31 \times 10^{15}$ vg pro Gabe, was einem Verbrauch von 16,5 ml bis 115,5 ml Infusionslösung entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten von Risdiplam und ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**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	9.262,98 €	8.359,75 €
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec		
Nusinersen	82.539,26 €	79.170,66 €
Onasemnogen-Abeparvovec	1.660.050 €[a]	
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC		
Nusinersen	82.539,26 €	79.170,66 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Stand Lauer-Taxe: 01. September 2023 (5–7) [a] Einkaufspreis Klinikpackung (1.395.000,00 €) zzgl. Mehrwertsteuer (19 %) BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; *SMN: Survival of motor neuron;* ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der benannten ZVT Nusinersen oder Onasemnogen-Abeparvovec wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen und entsprechen dem Stand vom 01.09.2023 (6, 7).

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. Beim zu bewertenden Arzneimittel Risdiplam wurde für die Berechnung der Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1b Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 12 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und der Apothekenpflichtrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2 € pro Packung berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Der Apothekenabgabepreis von Nusinersen mit einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 5 ml (12 mg Nusinersen) beträgt 82.539,26 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Die gesetzlichen Abschläge nach §130a Abs. 1 in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Rahmen der §130b Verhandlungen abgelöst. Der gesetzliche Abschlag nach §130a Abs. 1b blieb davon unberührt und wurde hier in Höhe von 5 % ebenso wie der Apothekenpflichtrabatt nach §130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2 € pro

Packung zur Ermittlung der Kosten herangezogen. Somit ergeben sich für Nusinersen GKV-relevante Kosten in Höhe von 79.170,66 € pro Packung.

Onasemnogen-Abeparvovec wird als Klinikpackung abgegeben und unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Es fallen demnach keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Bei der Darstellung der Kosten des Arzneimittels wurde in Analogie zur Darstellung in den Tragenden Gründen des Nutzenbewertungsverfahren von Onasemnogen-Abeparvovec der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

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 3-15 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 0). 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Risdiplam und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**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	- [a]	-	-
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec				
Nusinersen	SMA	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar
Onasemnogen-Abeparvovec	SMA	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC				
Nusinersen	SMA	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar
BSC	SMA	-	-	-

[a] Der Verband der Ersatzkassen hat mit dem Deutschen Apothekerverband e.V eine Regelung zur „Rekonstitution von Risdiplam (Evrysdi)“ getroffen, die eine Vergütung von 22 € netto pro Flasche vorsieht (8).
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN*: *Survival of motor neuron;* ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen an. Aufgrund einer zwischen einzelnen Kostenträgern und dem Deutschen Apothekerverband getroffenen Vereinbarung kann es zu abweichenden GKV-Gesamtkosten kommen (8).

Für die zusätzlichen Kosten für die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion von Nusinersen bestehen keine Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), weshalb die entstehenden Kosten als nicht quantifizierbar dargestellt werden (9, 10).

Gemäß Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec ist vor dessen Anwendung ein validierter AAV9-Antikörpertest anzuwenden (3). Zudem ist eine immunmodulatorische Prä- und Begleitmedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednisolon) erforderlich, deren Art, Dosierung und Dauer patientenindividuell erfolgt und hier nicht beziffert werden kann. Vor der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec ist die Messung und im Anschluss an die Arzneimittelgabe die Überwachung des Troponin-I-Spiegels über mindestens drei Monate erforderlich. In der aktuellen Version des EBM-Katalogs findet sich jedoch lediglich die GOP 32150 für die Monitorierung des Troponin-I-Levels bei akutem koronaren Syndrom.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Risdiplam und ZVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**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 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für Risdiplam und ZVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Risdiplam	SMA	73.231,41 €	-	-	72.231,41 €
ZVT für Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec					
Nusinersen 1. Jahr	SMA	514.609,29 €	-	-	514.609,29 €
Onasemnogen-Abeparvovec	SMA	1.660.050 €[a]	-	-	-
ZVT für Patienten mit vier *SMN2*-Kopien: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC					
Nusinersen 1. Jahr	SMA	514.609,29 €	-	-	514.609,29 €
BSC	SMA	patientenindividuell unterschiedlich			

Stand Lauer-Taxe: 01.September 2023 (5–7)
[a] Einkaufspreis Klinikpackung (1.395.000,00 €) zzgl. Mehrwertsteuer (19 %)
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; *SMN*: *Survival of motor neuron;* ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung der Wirkstoffmenge von 60 mg pro Packung bildet dies die Grundlage zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr, welche sich aus der Multiplikation mit dem Packungspreis für das Arzneimittel (Tabelle 3-14) ergeben.

Zur Darstellung der Jahrestherapiekosten für Nusinersen wurden die Verbrauchsangaben aus Tabelle 3-13 mit dem Packungspreis für das Arzneimittel (Tabelle 3-14) multipliziert und für das erste Jahr dargestellt.

Die Arzneimittelkosten der Onasemnogen-Abeparvovec stellen Einmalkosten von 1.660.050 € dar, sodass auf die Darstellung von „Jahrestherapiekosten“ verzichtet wird.

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.

Es ist davon auszugehen, dass das NBS für SMA einen Einfluss auf die Anzahl der präsymptomatisch diagnostizierten SMA Patienten haben wird (11). Während bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Patienten aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen ein früher Therapiestart indiziert ist, liegt die Therapieentscheidung für die eine und gegen eine andere medikamentöse Therapie bei den Eltern der minderjährigen Patienten.

Für einen frühen Therapiestart stehen drei zielgerichtete Therapien (Risdiplam, Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec) zur Verfügung, deren Versorgungsanteile aufgrund der unterschiedlichen Applikationswege, der unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Profile und der unterschiedlichen klinischen Evidenzbasis eine Differenzierung erwarten lässt, die sich zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch nicht quantifizieren lässt.

Aus den genannten Gründen und aufgrund der aktuellen Dynamik im Therapieumfeld kann der Versorgungsanteil von Risdiplam nicht quantifiziert werden.

Laut Fachinformation liegen außer der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Risdiplam keine weiteren Gegenanzeigen vor (1).

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 Abschätzung der Versorgungsanteile der genannten Therapieoptionen nicht 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 (1–3). Außerdem wurde der Beschluss des G-BA zu Nusinersen hinsichtlich ihrer Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen geprüft (9).

Die Angaben zu den Kosten von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 01.09.2023 entnommen (6, 7).

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: August 2023; 2023.
2. Biogen. Fachinformation Spinraza: Stand: Januar 2022; 2022.
3. Novartis. Fachinformation Zolgensma: Stand: Mai 2023; 2023.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=71744626&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= [aufgerufen am: 12.07.2022].
5. WEBAPO Infosystem. LAUER-TAXE Risdiplam, 2023.
6. WEBAPO Infosystem. LAUER-TAXE Nusinersen, 2023.
7. WEBAPO Infosystem. LAUER-TAXE Onasemnogen abeparvovec, 2023.
8. Verband der Ersatzkassen e. V. 1. Ergänzungsvereinbarung vom 1. Januar 2022 zum Arzneiversorgungsvertrag (Stand 1. März 2021) zwischen den nachfolgend benannten Ersatzkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V. URL: https://www.vdek.com/vertragspartner/apotheken/arzneiversorgungsvertrag/_jcr_content/par/download_1216648527/file.res/2022_01_01_Ergaenzungsvereinbarung_final.pdf.
9. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.

10. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie): Vom 20. Mai 2021; 2021.
11. G-BA. Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie - Gemeinsamer Bundesausschuss: www.g-ba.de; 2021.

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 3-19). Evrysdi® wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen.

Tabelle 3-19: 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

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

Für Kinder < 2 Monaten sind begrenzte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei Frühgeborenen und Neugeborenen unter 16 Tagen 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 Nasogastralsonde oder eine Gastrostomiesonde *in situ* hat, kann Evrysdi® über die Sonde gegeben werden. Nach der Gabe von Evrysdi® muss die Sonde mit Wasser gespült werden.

Tabelle 3-20: Auswahl der Applikationsspritze für die verordnete tägliche Dosis:

Spritzengröße	Dosierungsvolumen	Spritzengraduierung
1 ml	0,3 ml bis 1 ml	0,01 ml
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 Markierungen der Applikationsspritze berücksichtigt werden. Das Dosierungsvolumen sollte auf den am nächsten liegenden Teilstrich 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

Evrysdi 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.

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 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.

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“. Lagern Sie den Originalkarton im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C).

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 3-21: 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 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: 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) **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 BN42833 (Risdiplam Schwangerschafts Überwachungs Studie)
Fehlende Information		
Langzeitsicherheit	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** Keine **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Verschreibungsstatus: Risdiplam unterliegt einer beschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** Studie BP42817 (QTc Studie)

	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen Keine	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)
Sicherheit in Patienten, die < 1 Monate Jahre alt sind	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung** Keine **Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation** Keine **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen** Keine	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten** • Studie BN44619 (PUBFISH)

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.

Nicht zutreffend.

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: August 2023; 2023.
2. Roche. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Evrysdi/Risdiplam; 2023.
3. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Evrysdi, risdiplam; 2023.
4. Roche. EU Risk Management Plan for Evrysdi/Risdiplam: Version 1.5; 2023.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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.

August 2023

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23bei.

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: August 2023; 2023.