

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):  
Risdiplom (Spinale Muskelatrophie)

Vom 7. Oktober 2021

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	5
4.	Verfahrensablauf.....	5

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien.

Der Wirkstoff Risdiplam (Evrysdi®) wurde am 26.03.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Risdiplam eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Monaten, mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens“. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 01.05.2021.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Risdiplam.

Die Zulassung von Risdiplam basiert auf den Daten der pivotalen Studien BP39056 (FIREFISH), Studienteil 2 und BP39055 (SUNFISH), Studienteil 2.

Die Studienteile 1 der FIREFISH-Studie und der SUNFISH-Studie wurden für die Zulassung unterstützend berücksichtigt.

Die Studie FIREFISH ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studieneinschluss  $\leq 7$  Monate, einem Alter bei Symptombeginn zwischen 28 Tagen und  $\leq 3$  Monate und 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. Im ersten Studienteil wurden 21 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen von Risdiplam behandelt, im zweiten Studienteil werden 41 Patientinnen und Patienten mit der zugelassenen Dosierung von Risdiplam behandelt. Beide Studienteile haben eine Behandlungsdauer von 24 Monaten, gefolgt von einer offenen Verlängerungsphase. Zum Zeitpunkt der Zulassung war die Behandlungsphase des zweiten Studienteils noch nicht abgeschlossen, die primäre Analyse wurde zu Behandlungsmonat 12 durchgeführt.

Die Studie SUNFISH ist eine randomisierte, verblindete kontrollierte Studie, in die Patientinnen und Patienten mit einer genetisch bestätigten Diagnose einer 5q-assoziiertes SMA und klinischen Symptomen einer SMA vom Typ 2 oder Typ 3 (nicht gehfähig) und einem Alter von 2 bis 25 Jahren und der Fähigkeit unabhängig zu sitzen eingeschlossen wurden. Der erste Studienteil war eine Dosisfindungsstudie, im zweiten Studienteil werden 180 Patientinnen und Patienten 12 Monate entweder mit Risdiplam oder Placebo (im Verhältnis 2:1) behandelt, gefolgt von 12 Monaten aktiver Behandlung mit Risdiplam und 3 Jahren

offener Weiterbehandlung mit Risdiplam. Zum Zeitpunkt der Zulassung war der zweite Studienteil noch nicht abgeschlossen.

Auf Basis der Datenlage der genannten Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere bezüglich folgender, für die frühe Nutzenbewertung relevanter Gesichtspunkte derzeit keine aussagekräftigen Daten vorliegen:

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine chronische progrediente Erkrankung, die unbehandelt zum Tode führt oder mit einer fortschreitenden Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch Therapiealternativen zugelassen, zu denen kein direkter Vergleich im aktuellen Versorgungskontext vorliegt. Eine vergleichende Betrachtung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wird jedoch für eine adäquate Bewertung des (Zusatz)Nutzens und des Schadens von Risdiplam als notwendig erachtet. Im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten daher Daten im Vergleich zu bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen in vergleichbaren Versorgungskontexten erhoben werden, um eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für eine Nutzenbewertung zu erreichen.

Darüber hinaus liegen auf Basis der genannten Studien keine Daten von präsymptomatischen Patientinnen und Patienten vor. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist bei der SMA jedoch grundsätzlich relevant, da die fortschreitende Degeneration von Motoneuronen bereits vor dem Auftreten erster Symptome einsetzt. Unter Berücksichtigung der früheren Identifikation und Behandlung von Kindern mit SMA aufgrund der Aufnahme der SMA in das Neugeborenen-Screening in Deutschland ist eine Zunahme an Patienten zu erwarten, die vor Beginn der Symptomatik therapiert werden. Da eine mögliche Extrapolation von Daten von symptomatischen auf präsymptomatische SMA Patientinnen und Patienten mit großen Unsicherheiten verbunden ist, soll die Evidenzgrundlage für präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch entsprechende anwendungsbegleitende klinische Daten verbessert werden.

Die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit Risdiplam ist derzeit auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten beschränkt. Bei einer entsprechenden Zulassungserweiterung beabsichtigt der G-BA die Datenerhebung im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten auszuweiten.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der

Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28.09.2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Juni 2021 17. August 2021 31. August 2021 14. September 2021 21. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung
--------	-----------------	------------------

Berlin, den 7. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken