

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen	4
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung	8
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	10
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung.....	10
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	11
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist.....	12
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf.....	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen 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 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (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

Der Wirkstoff Risdiplam wurde am 26. März 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. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Mai 2021.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Risdiplam hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Risdiplam begründen:

- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Risdiplam gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen für die Patientinnen und Patienten gemäß geplanter Anwendungsgebietserweiterung, inklusive Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Derzeit liegen für den Wirkstoff Risdiplam nur Daten von symptomatischen SMA Patientinnen und Patienten ohne einen direkten Vergleich gegenüber bestehenden Therapiealternativen vor. Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofil von Risdiplam im Vergleich zu bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen und in vergleichbaren Versorgungskontexten, um eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, für die eine Behandlung mit Risdiplam angezeigt ist, zu erreichen.

Mit Beschluss vom 7. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Risdiplam eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten Datenerhebungen für den Wirkstoff Risdiplam hat ergeben, dass in keiner der beauftragten drei nicht interventionellen Beobachtungsstudien ein Vergleich durchgeführt wird. Die Extensionsstudien der Interventionsstudien, deren Bewertung Gegenstand der frühen Nutzenbewertung von Risdiplam waren, beziehen keine weiteren Patientinnen und Patienten ein und können das Defizit der nicht untersuchten Patientenpopulationen und des fehlenden Vergleichs gegenüber bestehenden zweckmäßigen Therapiealternativen nicht beheben.

Aufgrund der genannten Limitationen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Risdiplam umfasst laut Zulassung bisher Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) 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. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Januar 2022 einen Antrag auf Indikationserweiterung für die Behandlung von Patienten und Patientinnen unter 2 Monaten auf der Grundlage der Zwischenergebnisse der Studie BN40703 (RAINBOWFISH) bei der EMA eingereicht.¹ Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag die Zulassung für die Anwendungsgebietserweiterung noch nicht vor. Vor dem Hintergrund der zu erwartenden Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam weitet der G-BA den Anwendungsbereich des Beschlusses zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auch auf Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten aus.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der geplanten Anwendungsgebietserweiterung vergleichende Daten für folgende Patientenpopulation erheben und auswerten:

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens und symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-3-SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens.

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens sind ebenfalls vom zugelassenen Anwendungsgebiet für Risdiplam umfasst.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt. In ihrer schriftlichen Beteiligung weist auch die AkdÄ darauf hin, dass bei Patientinnen und Patienten mit SMA und vier Kopien des SMN2-Gens mit hoher Wahrscheinlichkeit ein milderer Verlauf der SMA anzunehmen sei und mit einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlung unter engmaschiger Kontrolle bis zum Auftreten erster Symptome oder neurophysiologischer Auffälligkeiten abgewartet werden könne.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit SMA ist laut

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-27-january-2022_en.pdf

Literaturangaben gering (ca. 15 %) Fehler! Textmarke nicht definiert. Gleichfalls sind derzeit im Register SMArtCARE nur sehr wenige Patientinnen und Patienten, welche ausschließlich mit BSC behandelt werden, eingeschlossen. Da auf Grundlage der genannten Punkte nicht davon auszugehen ist, dass hinreichend aussagekräftige Daten für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens, welche ausschließlich BSC erhalten, für eine vergleichende Nutzenbewertung gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und BSC gewonnen werden können, betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt. Onasemnogen-Abeparvovec ist jedoch nur für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens zugelassen. Vor dem Hintergrund eines erforderlichen Vergleichs gegenüber den bestimmten zweckmäßigen Therapiealternativen nach ärztlicher Maßgabe betrachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens als unverhältnismäßig.

Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2-SMA und Typ-3-SMA und jeweils \geq vier Kopien des SMN2-Gens, sowie präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und vier Kopien des SMN2-Gens sind entsprechend nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Risdiplam.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse 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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

zu 1. Der Wirkstoff Nusinersen ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec ist für die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens zugelassen.

zu 2. Unterstützende Maßnahmen und Symptombehandlung umfassen z.B. Physio-, Ergo- sowie Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie gemäß Heilmittelkatalog, operative Maßnahmen (z.B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement, Hilfsmittel.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec nach § 35a SGB V vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenz im Anwendungsgebiet der SMA limitiert.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Nusinersen eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze vorgenommen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 hat der G-BA für Nusinersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien ist ein Zusatznutzen für Nusinersen gegenüber BSC nicht belegt. Der G-BA hat jedoch darauf hingewiesen, dass Nusinersen unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien eine relevante Therapieoption darstellen kann.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 4. November 2021 über die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze für Onasemnogen-Abeparvovec für alle

Patientengruppen festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Der G-BA hat gleichfalls darauf hingewiesen, dass Onasemnogen-Abeparvovec unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz zum medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1, mit 5q-SMA Typ 2 oder Typ 3 und jeweils bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens und für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens eine relevante Therapieoption darstellen kann.

In die Evidenzsynopse konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1, Typ 2 und Typ 3, sowie systematische Reviews zur Behandlung der SMA mit Nusinersen eingeschlossen werden. Demnach wird die Behandlung mit Nusinersen zur Verbesserung der motorischen Funktion für Patienten bei früher und später einsetzender SMA auf Basis eines hohen Evidenzgrades empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine ausreichenden Nachweise für die Wirksamkeit bei den SMA-Typen 3 und 4 oder für einen Beginn der Behandlung bei Erwachsenen vorliegen. In der Evidenzsynopse findet sich auch eine Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.

Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz und zwecks Abbildung des deutschen Versorgungskontextes wurde gleichfalls eine S1-Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie zur Diagnostik und Therapie bei spinaler Muskelatrophie in die Evidenzsynopse eingeschlossen. In der Leitlinie wird ausgeführt, dass eine Behandlung mit Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec in klinischen Studien bei Säuglingen und Kindern eine Verbesserung der motorischen Funktion zeigte, der Erfolg der Behandlung nach den bisherigen Erkenntnissen jedoch vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium abhängt. Es werden keine Behandlungsempfehlungen ausgesprochen.

In ihrer schriftlichen Beteiligung weist die AkdÄ darauf hin, dass sich die Verordnung der für die SMA zugelassenen Wirkstoffe im Versorgungsalltag aufgrund mangelnder vergleichender Studiendaten auch nach dem Zulassungsstatus der Arzneimittel richte. Die klinische Erfahrung zeige zudem, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens bei einer frühen Behandlung eine Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec erhalte. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls aus, dass sie eine Therapie mit Nusinersen oder Onasemnogen Abeparvovec als zweckmäßigen Vergleich für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 oder Patientinnen und Patienten mit SMA und bis zu 3 SMN2 Kopien erachtet.

Auf Basis der vorhandenen limitierten Evidenz und unter Berücksichtigung fehlender vergleichender Studiendaten der zugelassenen Wirkstoffe, sowie des aktuellen deutschen Versorgungskontextes hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens, für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ-2- SMA und Typ-3- SMA und jeweils bis zu drei Kopien des SMN2-Gens eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec als zweckmäßige Vergleichstherapie für Risdiplam bestimmt.

Outcome

Für die vorliegend geforderten Patientenpopulationen sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Es sollen insbesondere Todesfälle (Kategorie Mortalität) und mindestens je ein Endpunkt aus den nachfolgend genannten patientenrelevanten Morbiditäts-Kategorien erhoben werden: Motorische Funktion (erhoben mit altersgeeigneten Instrumenten), Erreichen motorischer Meilensteine („Motor development milestones“ der WHO), respiratorische Funktion (Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung) und bulbäre Funktion (z.B. Schluck- und Sprachfähigkeit, Notwendigkeit oraler Ernährungsunterstützung) und weitere Komplikationen der Erkrankung (z.B. Schmerz, orthopädische Komplikationen). Der Endpunkt Notwendigkeit der [dauerhaften] Beatmung ist dabei nicht auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung begrenzt, sondern schließt eine Erhebung und Auswertung der Notwendigkeit einer Beatmung mit ein.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen und schwerwiegende, auf Basis der Angaben im Risk Management Plan und im EPAR der Intervention Risdiplam und der Komparatoren Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec identifizierte spezifische unerwünschte Nebenwirkungen erhoben werden.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund fehlender für die geforderte Patientenpopulation hinreichend geeigneter und valider Messinstrumente nicht Bestandteil der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebungen und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Risdiplam.

Im Registers SMARtCARE werden derzeit mangels eines geeigneten und validen Messinstruments keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Bei Nutzung des Registers SMARtCARE als Primär-Register, ermöglicht der Verzicht einer Forderung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität folglich auch die Nutzung von bereit erhobenen (nicht parallel erhobenen) Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, sofern diese geeignet sind.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern. Für die vorliegende Forderung kommen entsprechend nicht randomisierte Vergleiche innerhalb einer Studie (parallele Kontrolle) oder der Vergleich einzelner Arme verschiedener (ein- oder mehrarmiger) Studien (parallele oder historische Kontrolle) infrage.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist grundsätzlich mit einer potenziellen Verzerrung durch die Nutzung unterschiedlicher Datenquellen verbunden (u.a. wegen unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte oder unterschiedlicher Definition von Datenpunkten oder möglichen Änderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden).

Um diese zusätzlichen potenziell verzerrenden Faktoren bei einem bereits potenziell hoch verzerrten nicht randomisierten Vergleich zweier Arzneimittel zu vermeiden, wird für die

anwendungsbegleitende Datenerhebung für Risdiplam ein nicht randomisierter Vergleich von Risdiplam und einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec mittels paralleler Kontrolle innerhalb einer Datenquelle gefordert.

Unter Berücksichtigung einer unsicheren zukünftigen Verteilung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in Deutschland, die mit der Interventionstherapie Risdiplam bzw. mit den Vergleichstherapien Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, sieht der G-BA es als erforderlich an, zusätzlich einen Vergleich von Risdiplam und zeitlich nicht parallel erhobener Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec innerhalb einer Datenquelle, sofern die zeitlich nicht parallel erhobenen Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität unter Punkt 1.2.2 im Beschluss entsprechen, durchzuführen.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der spinalen Muskelatrophie gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Gemäß einer internationalen Analyse bestehen zwischen verschiedenen Ländern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard², dies betrifft beispielsweise Standards für und die Verfügbarkeit von nichtmedikamentösen Maßnahmen einschließlich der Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln, unterschiedliche Standards für die Beatmung (invasiv vs. nicht invasiv) und die Verfügbarkeit von Nusinersen, Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam, sowie deren qualitätsgesicherte Anwendung.

Bei der Prüfung der Eignung des Registers hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, sollen entsprechend insbesondere die genannten Aspekte berücksichtigt werden. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen erscheint das SMARtCARE-Register als die derzeit am besten geeignetste primäre Datenquelle. Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllt sind, ist das Register SMARtCARE entsprechend als Primär-Register zu nutzen.

² 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 2014; 261(1): 152-163.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im vorliegenden Krankheitsbild ist die Beurteilung der motorischen Entwicklung von besonderer Bedeutung. Die WHO beschreibt die motorische Entwicklung von Säuglingen mit 6 Meilensteinen, die von gesunden Kindern in etwa 18 Monaten durchlaufen werden (sitzen ohne Unterstützung bis laufen ohne Unterstützung³). Bei der Nutzenbewertung von Risdiplam zeigten sich bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ I für Endpunkte zur motorischen Funktionsfähigkeit und zum Erreichen motorischer Meilensteine zwischen Risdiplam und Nusinersen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder ausreichend große Effekte, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 und 3 lagen zur Beurteilung der motorischen Entwicklung keine geeigneten Daten vor.

Unter der Berücksichtigung, dass es sich bei Risdiplam um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt und unter Berücksichtigung des kindlichen Entwicklungsprozesses anhand der motorischen Meilensteine gemäß WHO wird eine Beobachtung der motorischen Entwicklung bzw. des Erhalts der motorischen Funktion 36 Monate unter Therapie als ausreichend angesehen.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wird im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis des kombinierten Endpunkts Mortalität oder dauerhafte Beatmung eine Fallzahl von ca. 125 Patienten angenommen.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen, in dem insbesondere die im Beschluss genannten Angaben zu berücksichtigen sind.

Der G-BA geht davon aus, dass unter den genannten Voraussetzungen zusätzlich zu zeitlich parallel erhobenen Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec auch zeitlich nicht parallel erhobene Daten zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec, d.h. Registerdaten, die bereits seit Zulassung der Wirkstoffe Nusinersen bzw. Onasemnogen-Abeparvovec erhoben worden sind, für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt werden können. Die Auswertung von zeitlich parallel erhobenen und zeitlich nicht parallel erhobenen Daten sollte getrennt erfolgen. Gleiches gilt für die Verwendung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern. Auch hier sollte eine Auswertung für jedes Register separat erfolgen.

³ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(S450): 86-95.

Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung sowohl für zeitlich parallel und nicht parallel erhobene Daten, als auch für Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im SAP entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossiervorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis von anderen Nutzenendpunkten (wie beispielsweise der motorischen Entwicklung oder einer anderen Operationalisierung von Beatmungspflichtigkeit) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG⁴ durchgeführt werden. Alternativ, sofern der pharmazeutische Unternehmer keine Überlegenheit in Nutzenendpunkten (wie z.B. dem genannten Erreichen von motorischen Meilensteinen) anstrebt, kann eine Fallzahlschätzung auf Basis eines anderen Endpunktes vorgenommen werden. Der G-BA weist darauf hin, dass bei einer Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Schadensendpunkten in der erneuten Nutzenbewertung auch die Nichtunterlegenheit auf der Nutzenseite betrachtet wird.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

4 IQWiG Rapid Report A20-61: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung die finalen Entwürfe für das Studienprotokoll und den statistischen Analysenplan zur Abstimmung bis spätestens 4 Wochen nach Positive Opinion für die Anwendungsgebietserweiterung von Risdiplam für Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 2 Monaten, frühestens jedoch 5 Monate ab Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 19. August 2022 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen. Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl 6 Monate, 18 Monate und 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Zur Überprüfung der orientierenden Fallzahlschätzung sowie zur Überprüfung der Eignung der gewonnenen Daten zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung, insbesondere zu der Frage, ob die Datenerhebung hinreichende Belege für eine erneute Nutzenbewertung erbringen wird oder ob Bedarf für eine Anpassung der Vorgaben in dem Beschluss nach Kapitel 5 § 58 VerfO besteht, sind dem G-BA 18 Monate (Zwischenanalyse für die Fallzahlschätzung), sowie 30 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschlusses zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Zwischenanalysen vorzulegen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 1. August 2026 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

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 (Änderung der Anlage XII der AM RL) 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. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. September 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 beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 7. Oktober 2021 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 15. Februar 2022 übermittelt. Am 16. Februar 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung lief bis zum 16. März 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 26. April 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie 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 (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG § 35a	4. Mai 2022 18. Mai 2022 1. Juni 2022 15. Juni 2022 6. Juli 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 21. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken