

# 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma) wurde am 1. Juli 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Zolgensma zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 hat der G-BA nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze für Orphan Drugs die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Zolgensma mit dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie nach § 35a Abs. 3 Satz 1 SGB V vorläufig ausgesetzt.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. November 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von November 2019 bis einschließlich Oktober 2020 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 12. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma) gemäß Fachinformation**

Zolgensma ist indiziert zur 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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):**

- siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a. Präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie  
Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 1 und 2 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Onasemnogen-Abeprarvovec: Nusinersen

- b. Symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Onasemnogen-Abeprarvovec: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Der Wirkstoff Nusinersen ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Der Wirkstoff Risdiplam ist zugelassen für die 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.

- 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 vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Nusinersen vom 20. Mai 2021 und den Wirkstoff Risdiplam vom 21. Oktober 2021 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). 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.

In die Evidenzsynopse konnten Cochrane Reviews zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und für Typ 2 und 3 und ein systematisches Review zur Behandlung der SMA mit Nusinersen in die Evidenzsynopse 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 ausreichende 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.

Ein Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren für den im März 2021 zugelassenen Wirkstoff Risdiplam wurde erst am 21. Oktober 2021 gefasst. Der Wirkstoff kommt daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz hat der G-BA für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA und bis 3 Kopien des SMN2-Gens, sowie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 1 und 2 und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 3 und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog, zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec wie folgt bewertet:

- a) Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nusinersen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

- a) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1

Für die vorliegende Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen einzelne Arme aus verschiedenen Studien vor.

Er schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 für Onasemnogen-Abeparvovec die 1-armigen Studien START, STR1VE-EU und STR1VE-US und für Nusinersen die RCT ENDEAR und die 1-armige Studie CS3A, sowie deren Verlängerungsstudie SHINE ein.

*Evidenz zu Onasemnogen-Abeparvovec*

In die 1-armigen Studien START, STR1VE-EU und STR1VE-US wurden Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, 2 SMN2-Genkopien,

klinischen SMA-Symptomen und einem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung von maximal 6 Monaten eingeschlossen. In die Studie START wurden 15 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1 mit niedriger Dosierung: N = 3 und Kohorte 2 mit therapeutischer Dosierung: N = 12), in die Studie STR1VE-EU 33 Patientinnen und Patienten und in die Studie STR1VE-US 22 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Kohorte 1 der Studie START wird aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht weiter berücksichtigt. Das Studiendesign aller 3 Studien umfasste eine bis zu 30-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase, in der die 1-malige Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec stationär erfolgte, und eine Nachbeobachtungsphase bis 24 Monate nach Gabe der Studienmedikation (START) bzw. bis die Patientinnen und Patienten ein Alter von 18 Monaten erreicht hatten (STR1VE-US und STR1VE-EU). Im Anschluss hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer Langzeitstudie teilzunehmen. Neben der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Die Studie START wurde im Zeitraum Mai 2014 und Dezember 2017 in einem Zentrum in den USA durchgeführt. Die Studie STR1VE-US wurde im Zeitraum Oktober 2017 und Dezember 2019 in 12 Zentren in den USA und die Studie STR1VE-EU im Zeitraum August 2018 und November 2020 an 10 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien und dem Vereinigtes Königreich durchgeführt.

#### *Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen*

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studienbeginn  $\leq 7$  Monate, einem Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate sowie 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen wurden. In der Studie erhielten 81 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Nusinersen und 41 Patientinnen und Patienten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. Für den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation altersadjustiert. Aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine wurde die Studie vor Ablauf der geplanten Studiendauer (14 Monate) beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt betrug 280 Tage im Nusinersenarm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen. Die Studie wurde im Zeitraum Juli 2014 bis Dezember 2016 (finaler Datenschnitt) in 31 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei und den USA durchgeführt.

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine 1-armige Dosisescalationsstudie, in die insgesamt 21 Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie einem Alter bei Symptombeginn  $\geq 21$  Tage und  $< 6$  Monate eingeschlossen wurden. 20 Patientinnen und Patienten wurden in 2 Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen



behandelt. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen. Die Studie wurde im Zeitraum Mai 2013 und Juni 2017 in 4 Zentren in Kanada und den USA durchgeführt.

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Fachinformation mit Nusinersen behandelt. Es liegen keine Angaben zu supportiven Maßnahmen vor. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet. Für die vorliegende Fragestellung sind nur die Gruppen der SHINE-Studie mit Patientinnen und Patienten relevant, die bereits in den Studien ENDEAR und CS3A mit Nusinersen behandelt wurden. Die Studie läuft seit Mai 2015 an 42 Zentren weltweit, das geplante Studienende ist im Jahr 2023.

#### *Vergleichbarkeit der betrachteten Patientenpopulationen und Eignung der vorgelegten indirekten Vergleiche*

Die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen waren bei Symptombeginn ähnlich alt. Zum Zeitpunkt der Gentherapie waren die Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien jedoch deutlich jünger (START: 14,8 Wochen, STR1VE-EU: 17,8 Wochen und STR1VE-US: 16,1 Wochen) im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten in den Nusinersen-Studien bei der 1. Dosis (ENDEAR: 23,3 Wochen; CS3A: keine Angabe [Alter bei Screening: 20,1 Wochen]). Dadurch bestehen auch deutliche Unterschiede bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, gemessen als Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Gentherapie (START: 8,7 Wochen, STR1VE-EU: 10,8 Wochen, STR1VE-US: 7,8 Wochen vs. ENDEAR: 15,4 Wochen, CS3A: keine Angabe).

Die Krankheitsdauer stellt einen sehr bedeutsamen Confounder dar. In der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nusinersen wurde diesbezüglich gezeigt, dass die Effektivität der Behandlung umso größer ist, je früher die in die Studie ENDEAR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach Symptombeginn mit Nusinersen behandelt werden. Für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung, dauerhafte Beatmung und das Erreichen motorischer Meilensteine gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)-Subskala 2 liegt beispielsweise eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer vor, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Nusinersen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen. Werden für das vorliegende Verfahren für Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass die beobachtete Effektschätzung beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer eine Neuberechnungen des indirekten Vergleichs für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abeparvovec- und den Nusinersen-Studien mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.

Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen bestehen jedoch methodische Unsicherheiten. Unter anderem wurde als Annäherung an die Zeit bis zur ersten Dosis für die mit Nusinersen behandelten Patientinnen und Patienten die Zeit von Symptombeginn bis zum Screening verwendet, für die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patientinnen und Patienten hingegen die Zeit von Symptombeginn bis zum Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung. Angesichts der geringen Patienten- und Ereigniszahl sowohl in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien als auch in der Nusinersen-Studie ist die nicht begründete Abweichung von der Operationalisierung der Krankheitsdauer potenziell von Bedeutung. Es bleibt auf Basis der verfügbaren Informationen fraglich, ob die unterschiedliche Operationalisierung eine adäquate Bildung von vergleichbaren Teilpopulation mit einer Krankheitsdauer  $< 12$  Wochen ermöglicht. Die nachgereichten Analysen für die Subgruppen mit einer Krankheitsdauer  $< 12$  Wochen sind darüber hinaus nicht vollständig, da Auswertungen für den Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“ fehlen.

Des Weiteren bestehen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik. In den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung, invasiver Beatmung oder Tracheostomie ausgeschlossen, während in den Nusinersen-Studien für den Studieneinschluss keine Einschränkungen bezüglich der Beatmung bestanden. Potenziell wurden damit in die Nusinersen-Studien Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse zu Studienbeginn eingeschlossen. Auch können in Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn anhand der Angaben der Patientencharakteristika keine eindeutigen Aussagen zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen getroffen werden.

Die nachgereichten Daten zum Beatmungszustand vor Studienbeginn von Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer  $< 12$  Wochen aus der Studie ENDEAR bestätigen, dass die erweiterten Einschlusskriterien der Nusinersen-Studien das Ergebnis potenziell zuungunsten von Nusinersen verzerren.

Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-

Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für die vorliegende Fragestellung für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende, 1-armige Studie SPR1NT und für Nusinersen die 1-armige Studie NURTURE, er führt jedoch keinen Vergleich einzelner Arme aus den beiden Studien durch. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Nutzenbewertung des Arzneimittels „Zolgensma“ mit dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze. Die initiale Beschlussfassung für Zolgensma nach erstmaligem Inverkehrbringen wurde nach Überschreitung der 50 Millionen Euro

Umsatzgrenze für Orphan Drugs vorläufig ausgesetzt. Zolgensma wurde unter besonderen Bedingungen und 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 4 Patientengruppen unterschieden.

a) Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für einen Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen einzelne Arme aus den Studien START, STR1VE-EU und STR1VE-US (1-armige Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec) und ENDEAR und CS3A (RCT und 1-armige Studie mit Nusinersen) vor.

Bei den betrachteten Patientenpopulationen für Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bestehen jedoch deutliche Unterschiede bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, welche einen sehr bedeutsamen Confounder darstellt. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik, so dass potenziell Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse zu Studienbeginn in die Nusinersen-Studien eingeschlossen wurden. Die in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichte Neuberechnung des indirekten Vergleichs für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abeparvovec- und den Nusinersen-Studien mit einer Krankheitsdauer  $\leq 12$  Wochen weist ebenfalls Unsicherheiten auf.

Die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen sind aufgrund der großen Unsicherheiten für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-

Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Nusinersen bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für die vorliegende Fragestellung für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende, 1-armige Studie SPR1NT und für Nusinersen die 1-armige Studie NURTURE, er führt jedoch keinen Vergleich einzelner Arme aus den beiden Studien durch. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeparvovec für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens eine relevante Therapieoption darstellen.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

In der Gesamtschau stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung dar. Für seine Schätzung der Zielpopulation berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer lediglich inzidente Patientinnen und Patienten und folglich keine prävalenten Patientinnen und Patienten. Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Dies führt zu Unsicherheiten bei der Bestimmung der Patientenzahlen. Darüber hinaus bestehen Unklarheiten oder Abweichungen bei den zugrunde liegenden Studien.

Eine verlässliche Angabe zur Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA ist derzeit nicht möglich. Dies wird nachfolgend begründet:

Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen<sup>2</sup> könnte bezogen auf die Gesamtpopulation an SMA Patientinnen und Patienten in Deutschland ein Anhaltspunkt für die Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch mit sehr großen Unsicherheiten behaftet, da davon auszugehen ist, dass bisher nur sehr wenige präsymptomatische Patientinnen und Patienten in Deutschland identifiziert wurden. Eine Diagnose vor Symptombeginn wurde wahrscheinlich vorwiegend aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt und hat entsprechend nur einen geringen Teil der Gesamtpopulation der SMA Patientinnen und Patienten in Deutschland erfasst. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die vor Symptombeginn und nach Symptombeginn diagnostiziert werden, zukünftig ändert, da die SMA in Deutschland im Jahr 2021 in das allgemeine Neugeborenen-Screening eingeführt wurde.

Da davon auszugehen ist, dass das Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte SMA einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der in Deutschland präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten, im Sinne einer erwarteten Zunahme, hat, wird im vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA verzichtet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

---

<sup>2</sup> Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Beschluss vom 17.12.2020

Zolgensma (Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf)

Der Beschluss vom 20. November 2020 über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie regelt das Nähere.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Dosierung von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts. Die Kosten der Infusionslösungen unterschiedlicher Dosierungen unterscheiden sich zum herangezogenen Lauer-Stand nicht. In der Fachinformation zu Zolgensma (Stand Mai 2021) sind Dosierungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 2,6 kg und 21 kg aufgeführt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen-Abeparvovec	Einmalgabe	1	1	1
Patientenpopulation c:				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a, b und d				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Patientenpopulation c				
Nusinersen 1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6,5	1	6,5
Nusinersen Folgejahre	alle 4 Monate	3	1	3
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Onasemnogen-Abepravovec	1,1 x 10 <sup>14</sup> Vektorgenome (vg)/kg	3,3 x 10 <sup>14</sup> vg - 2,31 x 10 <sup>15</sup> vg	16,5 ml - 115,5 ml	1	1 Infusionslösung
Patientenpopulation c:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a, b und d					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Patientenpopulation c					
Nusinersen 1. Jahr	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	6,5	6,5 x 12 mg
Nusinersen Folgejahre	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Onasemnogen-Abeparvovec ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe– der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Zu bewertendes Arzneimittel		
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)

Onasemnogen-Abeparvovec	1 INF	2 314 550€			
Patientenpopulation c:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nusinersen 12 mg	1 ILO	92 473,94 €	1,77 €	5.280,63 €	87 191,54 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec ist eine AAV9-Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test durchzuführen. Für den Test liegt noch keine Abrechnungsnummer im EBM-Katalog vor. AAV-Testungen allgemein werden über die Ziffer 32641 „Ähnliche Untersuchungen unter Angabe der Antikörperspezifität“ abgerechnet.

Der pharmazeutischen Unternehmer gibt in Modul 3 des Dossiers an, den Gentest derzeit frei zur Verfügung zu stellen.

Gemäß Fachinformation ist eine immunmodulatorische Prä- und Begleitmedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednisolon) erforderlich. Aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung und der unterschiedlichen Therapiedauern sind die für die immunmodulatorische Therapie anfallenden notwendigen Kosten patientenindividuell unterschiedlich und werden an dieser Stelle nicht beziffert.

Die Messung des Troponin-I-Spiegels ist laut Fachinformation vor der Anwendung von Zolgensma erforderlich und eine Überwachung des Troponin-I-Spiegels im Anschluss an die Gabe sollte für mindestens 3 Monate berücksichtigt werden. Für den immunologischen Nachweis von Troponin-I liegt im EBM-Katalog nur eine EBM-Nummer für die Abrechnung bei

vorliegender klinischer Symptomatik vor.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Nusinersen entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung Lumbalpunktion	Kosten pro Behandlung	Anzahl/Patient pro Jahr	Kosten/Patient pro Jahr
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6,5	Nicht quantifizierbar
Folgejahre	Nicht quantifizierbar	3	Nicht quantifizierbar

### **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**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 12. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparovoc beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparovoc beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 28. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 28. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung 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 Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Oktober 2021 19. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken