

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Onasemnogen-Abeparvovec

Vom 4. November 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	21
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Novartis Gene Therapies	42
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	78

5.3	Stellungnahme des BPI.....	97
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	103
5.5	Stellungnahme Dr. Ziegler.....	108
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.....	114
5.7	Stellungnahme des vfa.....	121
5.8	Stellungnahme Professor Hahn.....	129
5.9	Stellungnahme der Biogen GmbH.....	134
D.	Anlagen.....	148
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	148
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	163

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Liste (Lauer-Liste) 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) 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 Methoden¹ 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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

- 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 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.

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 Brückenkomparator 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 ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 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 Neugeborenen² 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 Zolgensma (Wirkstoff: Onasemnogen-Abepravovec) 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

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

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:				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
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-Abeparvovec	$1,1 \times 10^{14}$ Vektorgenome (vg)/kg	$3,3 \times 10^{14}$ vg - $2,31 \times 10^{15}$ vg	16,5 ml - 115,5 ml	1	1 Infusionslösung
Patientenpopulation c:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	3	3 x 12 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Folgejahre					
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	Packungsgröße	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-Abeparvovec 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-Abeparvovec 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**
 1. **Die Angaben zu Onasemnogen-Abeparvovec in der Fassung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020 (BAnz AT 02.02.2021 B2) werden aufgehoben.**
 2. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec wie folgt ergänzt:**

Onasemnogen-Abeparvovec

Beschluss vom: 4. November 2021

In Kraft getreten am: 4. November 2021

BAZ AT 07.12.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Mai 2020):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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-Abepravovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1
- b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens
- c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens
ca. 45 bis 65 Patientinnen und Patienten
- d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens
keine Angabe möglich

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 Zolgensma (Wirkstoff: Onasemnogen-Abepravovec) 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

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.

4. Therapiekosten

Therapiekosten / Jahrestherapiekosten:

Patientengruppe a, b und d

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Onasemnogen-Abeparvovec	2 314 550 € ¹
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

Patientengruppe c

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Onasemnogen-Abeparvovec	2 314 550 € ¹
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar

¹ Einmalgabe

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht quantifizierbar
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Onasemnogen-Abeparvovec
(Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Spinale Muskelatrophie)

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Onasemnogen-Abeparvovec in der Fassung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020 (BAnz AT 02.02.2021 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec wie folgt ergänzt:

Onasemnogen-Abeparvovec

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Mai 2020):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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 SMN2-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 SMN2-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 SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nusinersen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

b) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

c) Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

ca. 45 bis 65 Patientinnen und Patienten

d) präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

keine Angabe möglich

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 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

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.

4. Therapiekosten

Therapiekosten/Jahrestherapiekosten:

Patientengruppe a, b und d

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Onasemnogen-Abeparvovec	2 314 550 €*
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich

* Einmalgabe



Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)	
Patientengruppe c	
Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Onasemnogen-Abeparvovec	2 314 550 €* *
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nusinersen 1. Jahr	566 745,01 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Nusinersen Folgejahre	261 574,62 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	nicht quantifizierbar
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)	

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: 5q-assoziiert)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Onasemnogen-Abeparvovec
- **Handelsname:** Zolgensma
- **Therapeutisches Gebiet:** Spinale Muskelatrophie (SMA) (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Gene Therapies EU Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-679)

Modul 1

(pdf 497,24 kB)

Modul 2

(pdf 599,63 kB)

Modul 3

(pdf 1,29 MB)

Modul 4

(pdf 13,93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 736,61 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)

Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Präsymptomatische** Patienten mit einer 5q-assozierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie
Symptomatische Patienten mit einer 5q-assozierten **SMA Typ I und II** mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen
- Symptomatische** Patienten mit einer 5q-assozierten **SMA Typ III** mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Hinweise zur zVT: 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.

Stand der Information: November 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 629,95 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
 - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Onasemnogen-Abeparvovec - 2021-05-15-D-679*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: 5q-assoziiert)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. September 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Gene Therapies	03.09.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.09.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	02.09.2021
Roche Pharma AG	03.09.2021
Dr. Ziegler, Universitätsklinikum Heidelberg	03.09.2021
Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (Prof. Dr. Schara, Prof. Dr. Kirschner)	06.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.09.2021
Prof. Dr. Hahn, Kinderneurologie der JLU Gießen und Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen	06.09.2021
Biogen GmbH	06.09.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Gene Therapies						
Frau Dr. Tauscher-Wisniewski	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Wilke	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Harms	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Sturm	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Dr. Bayer	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (Prof. Dr. Schara, Prof. Dr. Kirschner)						
Herr Prof. Dr. Kirschner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Prof. Schara-Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Hahn, Kinderneurologie der JLU Gießen und Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen						
Herr Prof. Dr. Hahn	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH						
Frau Gleißner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Behre	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Gene Therapies

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec/ZOLGENSMA®2021-05-15-D-679
Stellungnahme von	Novartis Gene Therapies

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) ist eine Gentherapie und seit Mai 2020 zur Behandlung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zugelassen. SMA ist eine sehr seltene genetische Erkrankung (Zulassung als Orphan Drug) mit einer Inzidenz von 1 pro 10.000 bis 1 pro 11.000 Lebendgeburten. Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist es die genetische Erkrankung, die für die meisten Todesfälle bei genetisch erkrankten Kindern im Säuglingsalter verantwortlich ist.</p> <p>Durch die Zulassung verschiedener Arzneimittel (Onasemnogen-Abeparvovec, Risdiplam und Nusinersen) zur Behandlung von SMA-PatientInnen hat sich die Therapiesituation und Prognose für PatientInnen mit SMA Typ 1 und PatientInnen mit bis zu 3 Kopien des <i>Survival of motor neuron 2 (SMN2)</i>-Gens deutlich verbessert. Ohne aktive Therapie (Onasemnogen-Abeparvovec, Risdiplam oder Nusinersen) erreichen die Kinder mit SMA Typ 1 keine motorischen Meilensteine, d. h. die PatientInnen können niemals selbstständig sitzen. Aufgrund der Schwäche der respiratorischen Muskulatur werden in der Regel Beatmaßungsmaßnahmen notwendig, Todesursache sind meist respiratorische Infektionen oder Atemversagen. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung sind in einem Alter von 2 Jahren nahezu alle PatientInnen entweder gestorben oder dauerhaft beatmet.</p> <p>Onasemnogen-Abeparvovec ist die erste Therapie, die bei PatientInnen mit SMA das defekte SMN1-Gen ersetzt und damit an der direkten Krankheitsursache ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige, intravenöse Infusion appliziert. Onasemnogen-Abeparvovec zeichnet sich durch eine schnelle SMN-Expression und damit einen</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schnellen Wirkeintritt aus. Bereits nach einem Monat steigt der CHOP-INTEND-Wert im Mittel um 5,9 (STR1VE-EU) bzw. 6,9 (STR1VE-US) Punkte. Die Progression der SMA wird über eine dauerhafte, stabile SMN-Expression unterbunden.</p> <p>Die einmalige Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec stellt einen spürbaren Vorteil für PatientInnen mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien dar. Besonders deutlich wird dieser spürbare Vorteil bei PatientInnen mit SMA Typ 1 und präsymptomatischen PatientInnen mit 2 SMN2-Kopien, die mit großer Wahrscheinlichkeit einen SMA Typ 1 entwickeln.[1]. Diese PatientInnen müssen bereits ab den ersten Lebensmonaten behandelt werden. Statt der bisher zur Verfügung stehenden Dauertherapien wie Nusinersen kommt für diese PatientInnen nun Onasemnogen-Abeparvovec in Frage, das erstens als einmalige Therapie mit potenziell langfristigen Effekten gegeben wird und zweitens intravenös verabreicht werden kann. Somit ist die Belastung der regelmäßigen intrathekalen Gabe von Nusinersen und die damit verbundenen möglichen Krankenhausaufenthalte ein patientenrelevanter Faktor im Vergleich der Therapien.</p> <p>Vorliegende Evidenz im Anwendungsgebiet</p> <p>Im Anwendungsgebiet SMA ist die Evidenzlage begrenzt. Es liegen für keinen der 3 Wirkstoffe aktiv vergleichende Studien vor. Seit der frühzeitigen Beendigung der Studie ENDEAR (Nusinersen vs. <i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei SMA Typ 1 PatientInnen) ist ein Vergleich gegenüber BSC bei PatientInnen mit SMA Typ 1 ethisch nicht mehr vertretbar. Da weder Risdiplam noch Nusinersen zum Zeitpunkt der Planung der Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec zugelassen waren, konnten sie nicht als aktive Kontrolle eingesetzt werden. Da Nusinersen allerdings schon vielversprechende Ergebnisse in der Studie ENDEAR</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gezeigt hatte, war auch ein Vergleich gegen Placebo nicht mehr vertretbar. Zusammenfassend liegen weder für Nusinersen noch Risdiplam oder Onasemnogen-Abeparvovec vergleichende Studien mit einer der jeweiligen Therapiealternativen vor.</p> <p>Aus diesem Grund entschied sich Novartis Gene Therapies für die Vorlage eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme für PatientInnen mit SMA Typ 1 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen. Es wurde ein indirekter Vergleich der Studien STR1VE-US (CL-303), STR1VE-EU (CL-302) und SPR1NT (CL-101) und der Studien mit Nusinersen ENDEAR und CS3A sowie für spätere Nachbeobachtungszeitpunkte der Studie SHINE (ENDEAR/SHINE (PatientInnen, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden), CS3A/SHINE) durchgeführt.</p> <p>Im indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen zeigt sich im ereignisfreien Überleben, trotz einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec (der Endpunkt ist in den Studien STR1VE-US, STR1VE-EU und SPR1NT aufgrund strengerer Kriterien früher erreicht, [2]), ein Effekt in einer Größenordnung, dass er nicht mehr allein durch Störgrößen zu erklären ist, da er alle Anforderungen an einen sogenannten „dramatischen Effekt“ erfüllt. In der Behandlungsgruppe mit Onasemnogen-Abeparvovec sind statistisch signifikant weniger PatientInnen verstorben oder dauerhaft beatmet als in der Behandlungsgruppe mit Nusinersen (HR = 0,08 [95 % KI: 0,02 – 0,26; 99 % KI: 0,02 – 0,37]). Der Effekt liegt mit einem Hazard Ratio von < 0,2 folglich in einer Größenordnung eines „dramatischen Effekts“ und auch das 99 % Konfidenzintervall zeigt die Signifikanz zum 1 % Niveau [2, 3]. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit war auf Grund zu weniger</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse in den Studien STR1VE-US, STR1VE-EU und SPR1NT und der Studie CS3A/SHINE nicht erreicht. In der Studie ENDEAR/SHINE liegt das mediane ereignisfreie Überleben bei 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen für PatientInnen, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden [4]. Für die PatientInnen, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, zeigte sich im Vergleich zu PatientInnen, die mit Nusinersen behandelt wurden, in den beiden Komponenten Gesamtmortalität sowie dauerhafte Beatmung ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil, der ebenfalls im Bereich eines dramatischen Effektes liegt (Gesamtmortalität: HR = 0,14 [95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97]; Dauerhafte Beatmung: HR = 0,05 [95 % KI: 0,01 – 0,34; 99 % KI: 0,00 – 0,63]).</p> <p>Auf Basis von indirekten Vergleichen einzelner Studienarme ist die Aussagekraft bezüglich Wirksamkeitsvergleichen limitiert. Jedoch kann wenn ein „dramatischer Effekt“ vorliegt, wie in diesem Fall, solch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden [5, 6]. Indirekte Vergleiche auf Basis der auch im Dossier dargestellten Zulassungsstudien wurden in anderen europäischen Ländern anerkannt.</p> <p>Hinweis: Auf die Kritik des IQWiG am indirekten Vergleich wird unter den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme eingegangen.</p> <p>Entwicklung der Evidenz im Anwendungsgebiet</p> <p>Der G-BA hat für Onasemnogen-Abeparvovec am 16. Juli 2020 den Beschluss zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V gefasst.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ziel der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist die Schließung der vom G-BA identifizierten Evidenzlücken und der Generierung weiterer versorgungsnaher Daten zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzen nach Beendigung des Verfahrens. Gemäß den Tragenden Gründen des oben genannten Beschlusses, sollen weitere Daten der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec zum langfristigen (Zusatz-)Nutzen und der langfristigen Sicherheit, vergleichende Daten gegenüber der Behandlungsalternative Nusinersen sowie Daten von PatientInnen mit SMA, die älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind erhoben werden.</p> <p>Novartis Gene Therapies hat dem G-BA bereits ein Studienprotokoll und statistischen Analyseplan zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorgelegt, welche aktuell vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet werden. Die Datenerhebung ist für den Zeitraum von 5 Jahren geplant, und mündet dann in einem abschließenden Volldossier zur Ableitung eines potenziellen patientenrelevanten Zusatznutzen für Onasemnogen-Abeparvovec auf der Basis der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.</p> <p>Fazit</p> <p>Die vorliegende Evidenz im Anwendungsgebiet ist mit Blick auf den Vergleich der inzwischen zugelassenen Wirkstoffe limitiert. Aus diesem Grund wurde von Novartis Gene Therapies die für den Vergleich einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber einer Behandlung mit Nusinersen bestverfügbare Evidenz in Form eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme vorgelegt. In Zukunft wird im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung die</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Evidenzbasis zum Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie gestärkt.	

Wesentliche Aspekte der Stellungnahme

Das IQWiG hat am 16. August 2021 die Nutzenbewertung zu Onasemnogen-Abeprarvec veröffentlicht. In seiner Nutzenbewertung zieht das IQWiG den von Novartis Gene Therapies dargestellten indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeprarvec mit Nusinersen bei PatientInnen mit SMA Typ 1 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Dies begründet das IQWiG mit einer unzureichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der einzelnen Studienarme (STR1VE-EU, STR1VE-US und START vs. ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE).

Dies bezieht sich vor allem auf eine mangelnde Vergleichbarkeit in Bezug auf die Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis). Jedoch ist die unterstützend dargestellte Nachberechnung des IQWiG auf Basis der Nusinersen-Subgruppe mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen nicht sachgerecht. Dies ist unter anderem darin begründet, dass hier die Gesamtpopulation der mit Onasemnogen-Abeprarvec behandelten PatientInnen herangezogen wird und nicht die Subgruppe der PatientInnen mit einer Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen). Zudem zieht das IQWiG Inzidenzeffektmaße heran, obwohl hier zeitadjustierte Analysen sinnvoll sind. Aus diesem Grund stellt Novartis Gene Therapies unter den spezifischen Aspekten der Stellungnahme eine Neuberechnung der jeweiligen Subgruppen dar. Diese stützen den dramatischen Effekt, der im indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen in dem Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten bereits gezeigt wurde.

Zusammenfassend geht Novartis Gene Therapies im folgenden Abschnitt auf die folgenden spezifischen Aspekte näher ein:

1. Erläuterungen zur Einstufung der Effekte in dem Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten als „dramatisch“

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">2. Erläuterungen zur Ähnlichkeit der Studienpopulationen des vorgelegten indirekten Vergleichs3. Nutzen eines indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme präsymptomatische PatientInnen4. Erläuterungen zur Anzahl der PatientInnen in der GKV-Zielpopulation5. Erläuterungen zur Darstellung der Therapiekosten	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragestellung 1: PatientInnen mit SMA Typ 1		
S. 17	<p>1. Einstufung der Effekte in dem Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten als „dramatisch“</p> <p>Anmerkung / Kritik des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs daraufhin, dass es die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Effekte in dem Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten als „dramatisch“ eingestuft werden [2, 3], nicht teilt. Als Begründung führt das IQWiG aus, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht gegeben ist. Des Weiteren weist das IQWiG daraufhin, dass es sich bei der als Referenz aufgeführten Nutzenbewertung des G-BA um eine Bewertung gegenüber BSC handelt und nicht, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung, gegenüber Nusinersen als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator 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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-</p>

<p>Position von Novartis Gene Therapies:</p> <p>Novartis Gene Therapies weist darauf hin, dass die Einstufung eines Effektes als „dramatisch“ unabhängig von der Intervention oder Vergleichstherapie stattfindet. Ausschlaggebend ist die Größe des beobachteten Effektes, sodass dieser nicht mehr allein durch Störgrößen zu erklären ist. Zur Festlegung eines solchen Grenzwertes für die Einstufung als „dramatischen Effekt“ wird vom IQWiG und dem G-BA in einer ersten Näherung vorgeschlagen, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ heranzuziehen [2, 3]. Die Festlegung einer Näherung für einen solchen Grenzwert erfolgt unabhängig von Intervention und Vergleichstherapie, da dieser Effekt auch beim Vergleich aktiver Therapien vorliegen kann. In dem vorgelegten indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei PatientInnen mit SMA Typ 1 liegt der Effekt für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten in dieser Größenordnung ($HR < 0,2$). Auch das zweite Kriterium für einen dramatischen Effekt, eine Signifikanz zum 1 % Niveau ist erfüllt, da nicht nur das 95 % Konfidenzintervall, sondern auch das 99 % Konfidenzintervall unterhalb der 1 liegt und somit die Signifikanz zum 1 % Niveau gegeben ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der beobachtete Effekt, in dem von Novartis Gene Therapies vorgelegten indirekten Vergleich, ist auf Grund der Größenordnung als „dramatisch“ einzustufen und erlaubt somit die Ableitung eines Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zVT Nusinersen.</p>	<p>Abeparvovec und Nusinersen für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden (siehe Ausführungen des G-BA zu Punkt 2.)</p>
---	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20 ff.	<p>2. Ähnlichkeit der Studienpopulationen des dargestellten indirekten Vergleichs</p> <p>Anmerkung / Kritik des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG setzt für die Ableitung eines Zusatznutzens in der vorliegenden Datenkonstellation eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen voraus und begründet die unzureichende Ähnlichkeit mit</p> <ul style="list-style-type: none"> a) einer deutlich unterschiedlichen Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis) und b) unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich respiratorischer Morbidität. <p>Anmerkung des IQWiG zu a) im Detail</p> <p>Die Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Gentherapie wird vom IQWiG als wichtiger Confounder bei PatientInnen mit SMA Typ 1 eingestuft. Um diese Einschätzung zu stützen, hat das IQWiG Ergebnisse der Nutzenbewertung von Nusinersen herangezogen. In dieser zeigte sich unter anderem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer (≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen, Zeit von Symptombeginn bis zum Screening [7]) in dem hier relevanten</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für einen Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 einzelne Arme aus verschiedenen Studien vor.</p> <p>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).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und der Einzelkomponente dauerhafte Beatmung. Da die jeweilige mittlere Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis) der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien kleiner als 12 Wochen ist, berechnet das IQWiG für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und den Einzelkomponenten die Effektschätzer für den Vergleich mit der Subgruppe der PatientInnen der Studie ENDEAR mit einer Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zum Screening) ≤ 12 Wochen (N = 34). Insgesamt zeigen die Ergebnisse im kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen (RR = 0,26 [0,07; 0,97]; p = 0,031).</p> <p>Position von Novartis Gene Therapies zu a) Novartis Gene Therapies sieht diese Nachberechnung als mit großen Unsicherheiten behaftet und nicht sachgerecht durchgeführt an. So wurden in der Berechnung auf Seiten von Onasemnogen-Abeparvovec auch PatientInnen mit einer Krankheitsdauer von > 12 Wochen berücksichtigt. Des Weiteren hatte das IQWiG bei der Nachberechnung nur die Ereignisraten herangezogen um das relative Risiko zu berechnen, ohne einzubeziehen wann das jeweilige Ereignis eingetreten ist. Zudem lagen dem IQWiG nicht die Daten der entsprechenden Subgruppe für die herstellereigenen Studien vor. Novartis Gene Therapies hat</p>	<p>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 ≤ 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.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>daher eine Neuberechnung vorgenommen, bei der die Subgruppe der PatientInnen mit einer Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen betrachtet wurde.</p> <p><u>Neuberechnungen zur Subgruppenbetrachtung Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen durch Novartis Gene Therapies</u></p> <p>Für die Studie START lag die Information zum Alter bei Symptombeginn nicht vor, so dass diese Studie in der Subgruppenbetrachtung nicht berücksichtigt werden konnte. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse für die vom IQWiG als relevant betrachtete Subgruppe dargestellt. Analog dem Vorgehen des IQWiG wurden in Tabelle 1 die Ereignisraten anhand des relativen Risikos verglichen. Hier zeigen sich in den Einzelkomponenten im relativen Risiko numerische Vorteile, im kombinierten Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Onasemnogen-Abeparvovec. Allerdings werden hier die Zeitpunkte zu denen die Ereignisse eingetreten sind außer Acht gelassen. Unter Berücksichtigung des Zeitpunkts des Ereignisses bei der hier vorliegenden sehr unterschiedlichen Beobachtungszeit der Studien zeigen sich in Tabelle 2 signifikante und dramatische Effekte auch in dieser Subgruppe der PatientInnen mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen sowohl im kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung als auch in der Einzelkomponente dauerhafte Beatmung. Aufgrund des eingeschränkten Stichprobenumfangs in dieser</p>	<p>Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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.</p> <p>Des Weiteren bestehen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Subgruppe ist mit einer eingeschränkten Power zum Aufzeigen signifikanter Effekte zu rechnen. Wie in Tabelle 2 zu sehen, sind die Punktschätzer der Einzelkomponenten weiterhin sehr konsistent zur im Dossier dargestellten Analyse. Im kombinierten Endpunkt wird trotz der oben genannten Limitationen bezüglich der Power auch weiterhin ein dramatischer Effekt im Hazard Ratio erreicht (HR = 0,09, 95% KI [0,01; 0,79], p-Wert (log-rank test) = 0,0068). Zu berücksichtigen ist dabei, dass in den Studien STR1VE-EU und STR1VE-US nicht ein Fall berichtet wurde, bei dem eine dauerhafte Beatmung notwendig wurde. Daher konnte hier kein Hazard Ratio berechnet werden. Der Log-Rank Test weist aber einen signifikanten Unterschied zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec aus.</p> <p>Auch die Kaplan-Meier Plots (siehe Anhang) zeigen den eindeutigen Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec in den drei Endpunkten im Vergleich zu Nusinersen.</p> <p><i>Tabelle 1: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen, nur PatientInnen mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (definiert als Zeit von Symptombeginn bis zum Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung bzw. Zeit von Symptombeginn bis Screening), Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte als binäre Variablen</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1241 1184 1345"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1241 432 1345">Endpunkt</th> <th data-bbox="432 1241 674 1345">Onasemnogen-Abeparvovec (CL-303 und CL-302)^a</th> <th data-bbox="674 1241 918 1345">Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)</th> <th data-bbox="918 1241 1184 1345">Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Onasemnogen-Abeparvovec (CL-303 und CL-302) ^a	Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)	Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen					<p>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.</p> <p>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.</p>
Endpunkt	Onasemnogen-Abeparvovec (CL-303 und CL-302) ^a	Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)	Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen							

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		N	PatientInnen mit Ereignis n (%)	N	PatientInnen mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]	p-Wert (CMH-Test)	
	Gesamtüberleben	47	1 (2,1)	34	3 (8,8)	0,24 [0,03; 2,22]	0,1725	
	Tod oder dauerhafte Beatmung	47	1 (2,1)	34	6 (17,7)	0,12 [0,02; 0,96]	0,0148	
	Dauerhafte Beatmung	47	0 (0,0)	34	3 (8,8)	0,10 [0,01; 1,95]	0,0392	
a: Alter bei Symptombeginn liegt für Studie CL-101 nicht vor.								
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter PatientInnen; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis; RR: Relatives Risiko								
<i>Tabelle 2: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen, nur PatientInnen mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (definiert als Zeit von Symptombeginn bis zum Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung bzw. Zeit von Symptombeginn bis Screening), Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte als Ereigniszeit-Endpunkte</i>								
	Endpunkt	Onasemnogen-Abeparvovec (CL-303 und CL-302)^a		Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)		Omnasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen		
		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] PatientInnen mit Ereignis	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] PatientInnen mit Ereignis	HR [95%-KI]	p-Wert (Logrank-Test)	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>														
			n (%)		n (%)										
	Gesamtüberleben	47	n.b. 1 (2,1)	34	n.b. 3 (8,8)	0,22 [0,02; 2,16]	0,1564								
	Tod oder dauerhafte Beatmung	47	n.b. 1 (2,1)	34	n.b. 6 (17,6)	0,09 [0,01; 0,79]	0,0068								
	Dauerhafte Beatmung	47	n.b. 0 (0,0)	34	n.b. 3 (8,8)	n.b.	0,0110								
	a: Alter bei Symptombeginn liegt für Studie CL-101 nicht vor.														
	HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter PatientInnen; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar														
	<p>Zum Vergleich ist in der folgenden Tabelle 3 die Gesamtpopulation dargestellt, wie sie im Dossier berichtet ist.</p> <p><i>Tabelle 3: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen, PatientInnen der Gesamtpopulation, Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte als Ereigniszeit-Endpunkte</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Endpunkt</th> <th style="width: 25%;">Onasemnogen-Abeparvovec (CL-101, CL-303 und CL-302)</th> <th style="width: 25%;">Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)</th> <th style="width: 35%;">Omnasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>							Endpunkt	Onasemnogen-Abeparvovec (CL-101, CL-303 und CL-302)	Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)	Omnasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen				
Endpunkt	Onasemnogen-Abeparvovec (CL-101, CL-303 und CL-302)	Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)	Omnasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen												

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert (Logrank-Test)
	Gesamtüberleben	66	2 (3,0)	101	22 (21,8)	0,14 [0,03; 0,62]	<0,0001
	Tod oder dauerhafte Beatmung	66	3 (4,5)	101	49 (48,5)	0,08 [0,02; 0,26]	<0,0001
	Dauerhafte Beatmung	66	1 (1,5)	101	28 (27,7)	0,05 [0,01; 0,34]	<0,0001
	HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter PatientInnen; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar						
	<u><i>Weitere Unsicherheiten in den Nachberechnungen</i></u>						
	Des Weiteren zieht das IQWiG die Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus dem Modul 4 von Nusinersen heran [7]. Jedoch ist hier die Subgruppe Krankheitsdauer als Zeit von Symptombeginn bis zum Screening definiert und entspricht damit nicht der Definition, welche das IQWiG in der vorliegenden Bewertung verwendet (Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis).						

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Grund der fehlenden Angabe der Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis für die mit Nusinersen behandelten PatientInnen sieht Novartis Gene Therapies die Zeit von Symptombeginn bis zum Screening als adäquate Annäherung an die Zeit bis zur ersten Dosis und hat in den Analysen der herstellereigenen Studien entsprechend die Zeit von Symptombeginn bis zum Datum der unterschriebenen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie verwendet.</p> <p>Insgesamt handelt es sich um eine vergleichsweise kleine Patientenpopulation mit einer Nusinersen-Behandlung (N = 34). Es zeigt sich bei näherer Betrachtung der Ergebnisse der Neuberechnungen von Novartis Gene Therapies, dass die Punktschätzer der Einzelkomponenten in einem ähnlichen Rahmen wie die für die Gesamtpopulation liegen und der dramatische Effekt in den Ereigniszeitanalysen auch in der Subgruppe bestätigt werden konnte und somit auch hier einen Vorteil der Onasemnogen-Abepravovec-Behandlung zeigen. Die fehlende Signifikanz in den Einzelkomponenten ist möglicherweise auch in der geringen Patientenzahl begründet.</p> <p><u>Fazit der Position von Novartis Gene Therapies zu a)</u></p> <p>Es handelt sich bei der Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis um einen relevanten Confounder bei PatientInnen mit SMA Typ 1. Als ausreichende Annäherung zieht das IQWiG die Zeit vom</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptombeginn bis zum Screening heran. Die Betrachtung dieser vom IQWiG als relevant eingestuft Subgruppe und die Neuberechnungen von Novartis Gene Therapies stützen die dramatischen Effekte, welche im Vergleich der Gesamtpopulationen ohne Berücksichtigung der Krankheitsdauer gezeigt wurden. Aus den oben genannten Gründen lassen sich aus den Nachberechnungen des IQWiG unter Berücksichtigung der Nusinersen-Subgruppe mit einer Krankheitsdauer (Zeit von Symptombeginn bis zum Screening) ≤ 12 Wochen keine validen Aussagen zur Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu Nusinersen ableiten. Daher wurden in dieser Stellungnahme die Analysen für diese Subgruppe nach adäquaten Methoden nachgereicht.</p> <p>Die deutlichen Vorteile in den Ereigniszeitanalysen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu Nusinersen zeigen sich im historischen Vergleich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der zusätzlich herangezogenen Subgruppe der PatientInnen mit Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen.</p> <p>Anmerkung des IQWiG zu b) im Detail</p> <p>Als weiteren Punkt zur Ähnlichkeit der Studienpopulationen bringt das IQWiG Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptome an. Jedoch können zur Vergleichbarkeit der Prognose und Schwere der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung der PatientInnen zu Studienbeginn keine validen Aussagen gemacht werden. Eine ausreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen wird durch die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien jedoch mit Blick auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risdiplam durch das IQWiG nicht hinreichend in Frage gestellt, um auf Basis eines Vergleichs einzelner Studienarme einen Zusatznutzen abzuleiten [8]. Dieser Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risdiplam liegt für die Fragestellung der PatientInnen mit SMA Typ 1 ebenfalls ein Vergleich einzelner Studienarme von Risdiplam mit Nusinersen (FIREFISH vs. ENDEAR) zugrunde. In diesem Vergleich unterscheiden sich die herangezogenen Studien auch in den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zur respiratorischen Morbidität und es ist in diesem Fall davon auszugehen, dass die PatientInnen der Studie ENDEAR eine ungünstigere Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse hatten. Es wird jedoch vom IQWiG basierend auf den Daten davon ausgegangen, dass Risdiplam Nusinersen zumindest nicht unterlegen ist und ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Position von Novartis Gene Therapies zu b)</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich im von Novartis Gene Therapies dargestellten indirekten Vergleich für die Gesamtpopulation ein dramatischer Effekt in dem kombinierten Endpunkt Tod oder</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dauerhafte Beatmung. Ein dramatischer Effekt liegt wie oben beschrieben vor, wenn der beobachtete Effekt nicht allein durch Störgrößen zu erklären ist (s. Punkt 1 der spezifischen Aspekte).</p> <p>Novartis Gene Therapies hat neben dem Vergleich der gepoolten Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen ebenfalls die Vergleiche der Einzelstudien in Modul 4 dargestellt. Die Studie STR1VE-EU zeigt im Vergleich zu den anderen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec eine etwas längere mittlere Krankheitsdauer, welche mit 10,8 Wochen sich allerdings nicht wesentlich von der angenommenen mittleren Krankheitsdauer der Studie CS3A (13,8 Wochen) unterscheidet. Bei dem von Novartis Gene Therapies in Modul 4 dargestellten Einzelvergleich der beiden Studien STR1VE-EU und CS3A/SHINE zeigt sich für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung (HR: 0,08; 95 % KI [0,01; 0,66]; $p < 0,0001$) ein signifikanter Effekt, der sich nicht allein durch Störgrößen erklären lässt. Auch zwischen den Studien ENDEAR und STR1VE-EU zeigen sich u.a. bei den Patientencharakteristika Unterstützung bei Atmung oder Ernährung vergleichbare Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen (STR1VE-EU jeweils 27 % der PatientInnen; ENDEAR 9 % Unterstützung Beatmung und 26 % Unterstützung Ernährung), wobei eine Unterstützung bei der Atmung mehr PatientInnen der Studie STR1VE-EU zu Baseline benötigten und somit eine Verzerrung zu Ungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In dem Einzelvergleich der Studien STRIVE-EU und ENDEAR/SHINE zeigt sich ebenfalls im kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung (HR: 0,05; 95 % KI [0,01; 0,38]; $p < 0,0001$) ein signifikanter Effekt, der sich nicht allein durch Störgrößen erklären lässt.</p> <p>Somit zeigt sich dieser dramatische Effekt konsistent sowohl in dem Vergleich der gepoolten Studienpopulationen, die untereinander geringfügige Unterschiede aufweisen, als auch in den Vergleichen einzelner Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen, in denen die die Krankheitsdauer sowie die Baseline-Charakteristika wie Unterstützung bei Beatmung oder Ernährung vergleichbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der vom IQWiG vorgelegte Vergleich der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten PatientInnen mit SMA Typ 1 (Gesamtpopulation unabhängig von der Krankheitsdauer) mit der Subgruppe der mit Nusinersen behandelten PatientInnen mit SMA Typ 1 und einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen ist nicht sachgerecht und somit für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Die oben dargestellte Neuberechnung des Vergleichs der Subgruppe mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (definiert als Symptombeginn bis zum Datum der unterschriebenen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für einen Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 einzelne Arme aus verschiedenen Studien vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einverständniserklärung bzw. Symptombeginn bis Screening) der mit Onasemnogen-Abeparvovec bzw. Nusinersen behandelten PatientInnen mit SMA Typ 1 bestätigen den im indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen gezeigten dramatischen Effekt im kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten. Es liegt eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen vor. Dementsprechend kann der in Modul 4 von Onasemnogen-Abeparvovec dargestellte indirekte Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Es ergibt sich folglich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec mit mindestens beträchtlichem Ausmaß gegenüber der zVT.</p>	<p>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.</p>
Fragestellung 4: Präsymptomatische PatientInnen		
S. 23 ff.	<p>3. Indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme präsymptomatische PatientInnen</p> <p>Anmerkung / Kritik des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG beurteilt die Begründung von Novartis Gene Therapies für die nicht erfolgte Berechnung eines indirekten Vergleichs einzelner Arme der Studien SPR1NT und NURTURE zur Beurteilung der Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende, 1-armige Studie SPR1NT und für Nusinersen die 1-</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>präsymptomatischen PatientInnen gegenüber der zVT Nusinersen als nicht sachgerecht.</p> <p>Position von Novartis Gene Therapies:</p> <p>Aus Sicht von Novartis Gene Therapies ist der Verzicht auf einen indirekten Vergleich der Studie SPR1NT und NURTURE aus den folgenden Gründen sachgerecht und für den Vergleich der Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zVT nicht notwendig. In der Studie SPR1NT wurden präsymptomatische PatientInnen mit 2 SMN2-Kopien (Kohorte 1) und mit 3 SMN2-Kopien (Kohorte 2) eingeschlossen. Für die Kohorte 1 fand der finale Datenschnitt im Januar 2021 statt. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung am 12.05.2021 lagen abschließende und qualitätsgesicherte finale Daten der Kohorte 1 noch nicht vor. Der Studienbericht der Kohorte 1 liegt inzwischen vor und wurde dem G-BA übermittelt [9]. Zum Studienende der Kohorte 1 der Studie SPR1NT sind alle PatientInnen am Leben und keiner wird dauerhaft beatmet. Mit Blick auf die motorische Entwicklung zeigen die PatientInnen eine weitestgehend altersentsprechende Entwicklung.</p> <p>Novartis Gene Therapies sieht es weiterhin als gerechtfertigt an, dass ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt wurde, da für die Beurteilung von Endpunkten wie „Erreichen motorischer Meilensteine“ eine längere Beobachtungsdauer notwendig ist.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In dem kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und den Einzelkomponenten ist bei Betrachtung der Ergebnisse aus den Studien SPR1NT und NURTURE die Berechnung eines indirekten Vergleichs zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht notwendig gewesen. In der Studie SPR1NT ist keiner der mit Onasemnogen-Abepravovec behandelten PatientInnen verstorben oder wird dauerhaft beatmet; gleiches gilt für die PatientInnen der Studie NURTURE [10]. Es ist somit augenscheinlich, dass sich in Bezug auf diesen Endpunkt kein Unterschied zwischen den Therapien zeigt. Wichtiger für die PatientInnen, die vor Symptombeginn behandelt wurden ist die motorische Entwicklung und das Erhalten motorischer Funktionen (Langzeitwirkung). Diese ist vor allem bei Kindern mit nur 2 SMN2-Kopien im natürlichen Verlauf stark eingeschränkt, da ein Großteil der Kinder SMA Typ 1 entwickeln würde und niemals sitzen lernt [1]. In der natürlichen Entwicklung von Kindern entspricht das Erreichen des motorischen Meilensteins „Freies Gehen“ in einem Alter von $\leq 17,6$ Monaten dem 99. Perzentil nach WHO [11]. Somit ist ein Vergleich der motorischen Funktion frühestens bei Erreichen des 18. Lebensmonats (Studienende der SPR1NT Kohorte 1) sinnvoll.</p> <p>Ein weiterer wichtiger Faktor für die präsymptomatischen PatientInnen ist die Langzeitwirkung der Therapien und das Erhalten von motorischen Funktionen. Für den Vergleich ist eine</p>	

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch längere Nachbeobachtungszeit notwendig. Diese werden, wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme beschrieben, im Rahmen der vom G-BA für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec beschlossenen anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfasst [12].</p> <p>Klarstellung:</p> <p>Ein indirekter Vergleich einzelner Arme der Studien SPR1NT und NURTURE für einen Vergleich der Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zVT Nusinersen für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung ist nicht zielführend, da bereits bei Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien eine bezogen auf diesen Endpunkt vergleichbare Wirksamkeit besteht. Für weitere Endpunkte, wie motorische Fähigkeiten, Lebensqualität und in Bezug auf die Langzeitwirkung sind längere Beobachtungszeiten notwendig.</p>	
Anzahl der PatientInnen sowie Kosten der Therapie		
S. 28 ff.	<p>4. Anzahl der PatientInnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung / Kritik des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG kritisiert das Vorgehen von Novartis Gene Therapies mit dem folgenden Hinweis:</p>	Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) Im Betrachtungsjahr sind laut IQWiG nicht nur neu erkrankte, sondern alle prävalenten und präsymptomatischen PatientInnen, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung in Frage kommen, Teil der Zielpopulation.</p> <p>Position von Novartis Gene Therapies:</p> <p>Die Berechnung der Größe der Zielpopulation im Dossier von Novartis Gene Therapies basiert auf der Inzidenz mit dem expliziten Hinweis, dass es sich dabei um eine langfristige Betrachtungsweise handelt. Dieses Vorgehen wird vom Hersteller auch nach Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiG als adäquat erachtet. Das IQWiG führt in seiner Kritik nicht aus, was aus Sicht des Instituts unter einem „Betrachtungsjahr“ verstanden wird, eine entsprechende Definition ist jedoch für die angebrachte Kritik des IQWiG unabdingbar. Laut Vorgaben des G-BA sollen sich die Angaben im Dossier (Abschnitt 3.2.4) „auf einen Jahreszeitraum beziehen“ [13], wobei keine Differenzierung nach dem ersten Jahr der Einführung einer Therapie und Folgejahren stattfindet. Eine solche Differenzierung ist <u>in der Regel</u> auch nicht notwendig, für die sachgerechte Bewertung von einmalig anzuwendenden Gentherapien wie Onasemnogen-Abeparvovec jedoch unverzichtbar. Diese Einschätzung wurde in der Vergangenheit offensichtlich auch vom IQWiG geteilt, denn in der Bewertung der</p>	<p>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.</p> <p>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:</p> <p>Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen 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</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Alipogentiparvovec (auch eine einmalige Gentherapie) hält das IQWiG eine Betrachtung der folgenden Jahre und eine Bezugnahme auf Geburten für angemessen:</p> <p>„Ergänzend ist zu beachten, dass die PatientInnen <u>nur einmalig</u> mit dem zu bewertenden Arzneimittel therapiert werden können“ [14]. Basierend auf dieser Beobachtung weist das IQWiG darauf hin, dass „in den folgenden Jahren per annum maximal 1 PatientIn mit Erreichen des Erwachsenenalters für die Behandlung infrage“ kommt, „für den wiederum eine einmalige Gabe in dem jeweiligen Jahr anfällt“ [14]. Das IQWiG bezieht sich explizit auf die Jahre <u>nach</u> erstmaliger Einführung der Gentherapie, in denen pro Jahr nur die neu erkrankten (also inzidenten) Fälle für eine Therapie in Frage kommen und das auch nur einmalig. Als Berechnungsgrundlage zieht das IQWiG die Lebendgeborenen pro Jahr heran. Dieser Ansatz entspricht ebenfalls dem Vorgehen von Novartis Gene Therapies im Dossier zu Onasemnogen-Abeparvovec.</p> <p>Hinweis: Die Tatsache, dass die Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec in den ersten Therapiejahren aufgrund vorhandener prävalenter PatientInnen auch höher liegen kann, wurde von Novartis Gene Therapies im Dossier transparent adressiert (s. Abschnitt 3.3.6).</p> <p>Des Weiteren ist die Kritik, dass präsymptomatische PatientInnen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht berücksichtigt werden, nicht berechtigt, da präsymptomatische PatientInnen als Teil der inzidenten Fälle zu betrachten sind. Die einfache Erklärung hierfür ist, dass es sich bei den präsymptomatischen PatientInnen um früher diagnostizierte SMA-PatientInnen handelt. Wie auch vom IQWiG beschrieben, kann es in dem ersten Jahr des vom G-BA beschlossenen Neugeborenen Screenings auf SMA [15] zu einer Zunahme der Inzidenz kommen, die allerdings mit den Folgejahren voraussichtlich wieder abnimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom IQWiG angebrachte Kritik ist sachlich nicht ausreichend begründet. Das Heranziehen der Inzidenz und eine langfristige Betrachtung zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation werden als geeignetes Verfahren für die einmalige Gentherapie Onasemnogen-Abeparvovec erachtet.</p>	
S. 34	<p>5. Darstellung der Therapiekosten</p> <p>Anmerkung / Kritik des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG lässt die Betrachtung der Jahrestherapiekosten auf einen Zeitraum von 10 bzw. 15 Jahren unkommentiert.</p> <p>Position von Novartis Gene Therapies:</p>	<p>Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt ist.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Dossievorlage ist ausgelegt für die Kostendarstellung von Therapien, die entweder zeitlich begrenzt auf eine Behandlungs- und Wirkdauer von unter einem Jahr sind, dauerhaft angewendet werden (kontinuierlich) oder zwar zeitlich begrenzt, aber länger als ein Jahr durchgeführt werden. Die Therapiesituation mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) weicht grundsätzlich hiervon ab:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es handelt sich bei ZOLGENSMA® um eine Gentherapie, die einmalig angewendet wird. 2. Die Effekte der Therapie mit ZOLGENSMA® sind potentiell lebenslang anhaltend. <p>Die spezielle Therapiesituation bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec lässt sich als „Jahrestherapiekosten“, wie in der Dossievorlage vorgesehen, nur eingeschränkt bzw. nicht adäquat abbilden. Es ergibt sich bei der Kostendarstellung nach Dossievorlage die Herausforderung, dass die Kosten einmalig zu Beginn der Behandlung anfallen, während die Therapieeffekte bisher für bis zu 6,2 Jahre (Mittelwert 5,2 Jahre) nachgewiesen werden konnten (siehe Modul 4 Onasemnogen-Abeparvovec).</p> <p>Insbesondere aufgrund der Dauertherapie mit SPINRAZA® als zweckmäßige Vergleichstherapie müssen die potentiell lebenslangen Therapieeffekte der Einmalgabe von ZOLGENSMA® in</p>	<p>Die Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind im Beschluss zu Onasemnogen-Abeparvovec als Therapiekosten bzw. Jahrestherapiekosten dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Kostenbetrachtung einfließen, damit eine verzerrte Kostendarstellung verhindert wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung von Jahrestherapiekosten entsprechend der Dossievorlage ist für die Einmaltherapie Onasemnogen-Abeparvovec mit langfristigen Therapieeffekten nicht sachgerecht. Zur Bestimmung der jährlichen Therapiekosten werden die Kosten der einmaligen Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec auf einen 10- bis 15-Jahreszeitraum verteilt.</p>	

Anhang

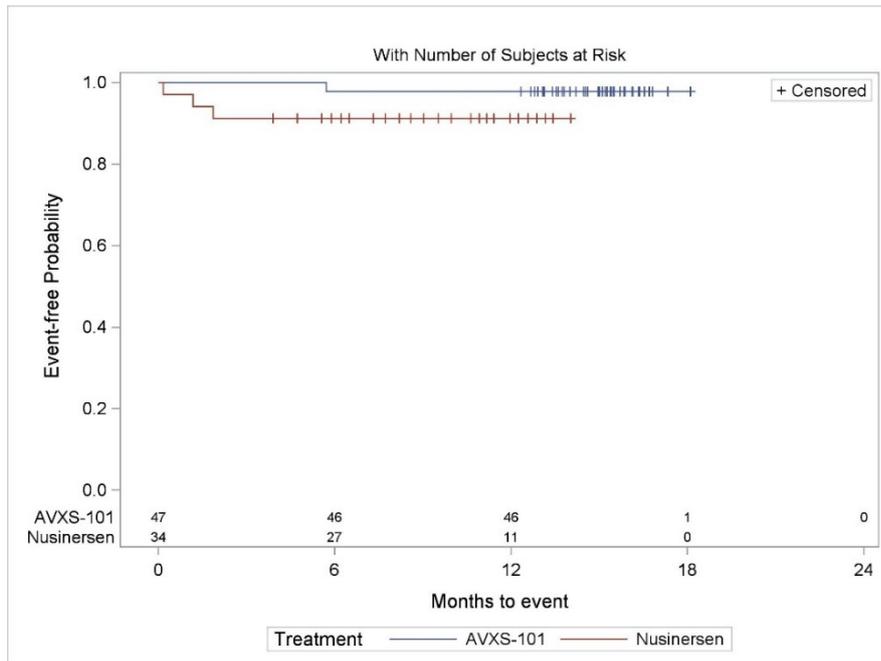


Abbildung 1: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben, Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen, nur PatientInnen mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (definiert als Zeit von Symptombeginn bis zur unterschriebenen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bzw. Zeit von Symptombeginn bis Screening)

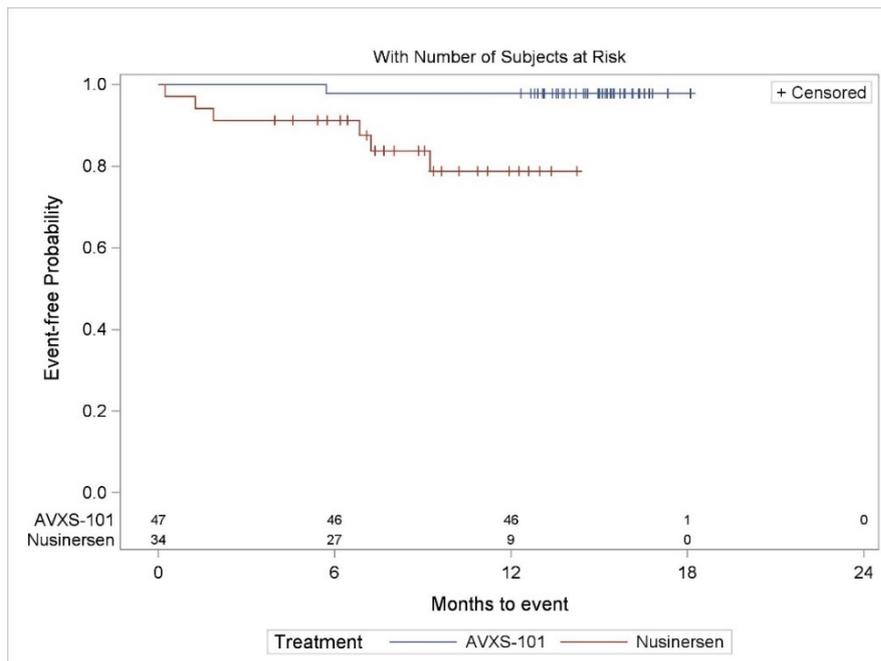


Abbildung 2: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen, nur PatientInnen mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (definiert als Zeit von Symptombeginn bis zur unterschriebenen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bzw. Zeit von Symptombeginn bis Screening)

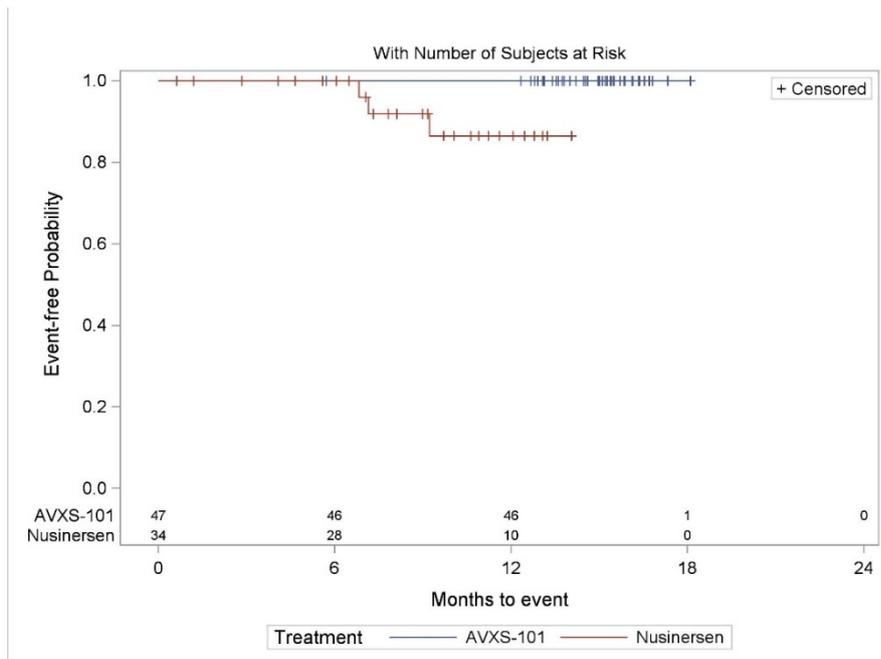


Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Beatmung, Onasemnogen-Abeprarvovec vs. Nusinersen, nur PatientInnen mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (definiert als Zeit von Symptombeginn bis zur unterschriebenen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bzw. Zeit von Symptombeginn bis Screening)

Literaturverzeichnis

1. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. (2018): Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*; 28(3):208-15.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec. [Zugriff: 14.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3825/2020-07-01_Nutzenbewertung_G-BA_Onasemnogen_Abeparvovec-D-549.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0. [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
4. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A.4. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4215/2020-12-01_Modul4A.4_Nusinersen.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie). [Zugriff: 25.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6470/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel. [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
7. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 4A.1. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4206/2020-12-01_Modul4A.1_Nusinersen.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1166 Risdiplam (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4644/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risdiplam_D-663.pdf.
9. Novartis Gene Therapies E. U. Limited (2021): Studienbericht AVXS-101-CL-304: A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2; For patients with 2 copies of SMN (Cohort 1) [VERTRAULICH].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1062 Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4217/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nusinersen_D-614.pdf.
11. W. H. O. Multicentre Growth Reference Study Group (2006): WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement; 450:86-95.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie). [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6735/2020-07-16_AM-RL_Onasemnogen-Abeparvovec_Einleitung-Verfahren_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert 2021)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 273 Alipogentiparvovec – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-704/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Alipogentiparvovec.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4617/2020-12-17_Kinder-RL_SMA.pdf.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie), Nr. 1177, A21-68, Version 1.0, Stand: 12.08.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:7500 die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen (1;2). Bei der SMA führen Mutationen im <i>Survival-Motor-Neuron-1</i>(<i>SMN1</i>)-Gen zu einem Mangel an SMN-Protein in den α-Motoneuronen, welches eine grundlegende Rolle für den Zellmetabolismus dieser Zellen ausübt. Es kommt infolge des Mangels zu einer progressiven Degeneration der α-Motoneurone in Hirnstamm und Rückenmark und zu einer Muskelatrophie mit potenziell letalem Ausgang (1;2).</p> <p>Onasemnogen-Abepravovec (OA) ist ein Gentherapeutikum, das funktionstüchtige Kopien des <i>SMN1</i>-Gens in die α-Motoneurone bringen soll, um so die SMA ursächlich zu behandeln. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten Adenovirus-assoziierten Vektor (AAV) auf der Basis des Virus-Serotyps 9 (AAV9), der die cDNA des humanen <i>SMN</i>-Gens unter der Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner-β-Aktin-Hybrid-Promotors enthält (3).</p> <p>OA wurde am 18. Mai 2020 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1, oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i>-Gen und bis zu drei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens. Es wird einmalig intravenös verabreicht (3).</p> <p>Bis zur Zulassung von Nusinersen in den USA am 27.12.2016 durch die FDA und in Europa am 30.05.2017 durch die EMA gab es keine spezifische Therapie der rezessiv vererbten 5q-assoziierten SMA, bei der das <i>SMN1</i>-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (SMA1)</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>defekt ist. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das ein alternatives Spleißen des <i>SMN2</i>-Gens so moduliert, dass es funktionell wie das <i>SMN1</i>-Gen wirkt und ein funktionstüchtiges Protein bilden kann (4-6). Nusinersen muss intrathekal verabreicht werden. Es werden vier Dosen zur Aufsättigung an Tag 0, 14, 28 und 63 benötigt; anschließend wird eine Erhaltungsdosis alle vier Monate verabreicht (7).</p> <p>Im Prinzip ist die Ausprägung der SMA abhängig von dem Ausmaß der genetischen Funktionsstörung. Je nach klinischem Verlauf werden vier Typen der Krankheit unterschieden. Bei der SMA Typ 1 beginnen die Krankheitssymptome vor dem dritten Lebensmonat, bei der SMA Typ 2 bei 1/3 der Betroffenen vor dem sechsten Lebensmonat und bei 100 % der Patienten vor dem 18. Lebensmonat. Die SMA Typ 3 manifestiert sich erst im späteren Alter; dabei ist der Befund, dass das Gehen ohne Hilfe erlernt wird, ein wichtiges Diagnosekriterium. Der Typ 3a beginnt vor dem dritten Lebensjahr, der Typ 3b nach dem dritten Lebensjahr. Der Beginn der „milden“ Form der SMA liegt zwischen dem ersten und 29. Lebensjahr. Von der sehr seltenen SMA Typ 4 spricht man bei Beginn der Symptome nach dem 30. Lebensjahr (adulte SMA).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird OA in der Behandlung von 5q13-assoziiertes SMA mit biallelischer Deletion des <i>SMN1</i>-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des <i>SMN2</i>-Gens bewertet (1;2). Es handelt sich um eine Neubewertung bei Überschreitung der 50-Mio. Euro-Umsatzgrenze.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung und ZVT von Onasemnogen-Abepravovec</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 450 743">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 676 869 743">Indikation</th> <th data-bbox="869 676 1205 743">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 743 1205 810">Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 810 450 847">1</td> <td data-bbox="450 810 869 847">SMA Typ 1</td> <td data-bbox="869 810 1205 847" rowspan="2">Nusinersen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 847 450 884">2</td> <td data-bbox="450 847 869 884">SMA Typ 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 884 450 983">3</td> <td data-bbox="450 884 869 983">SMA Typ 3</td> <td data-bbox="869 884 1205 983">Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 983 450 1129">4</td> <td data-bbox="450 983 869 1129">präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens</td> <td data-bbox="869 983 1205 1129">Nusinersen</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1139 1205 1367"> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als 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 (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein. </p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit			1	SMA Typ 1	Nusinersen	2	SMA Typ 2	3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b	4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a																	
Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit																			
1	SMA Typ 1	Nusinersen																	
2	SMA Typ 2																		
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b																	
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BSC: Best supportive Care; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für keine der Fragestellungen Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zum Vergleich von OA mit der jeweiligen ZVT vorgelegt. Für Fragestellungen 2–4 wurden keine relevanten Daten eingereicht, hier gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Im Folgenden wird Bezug auf die eingereichten Daten zu Fragestellung 1 genommen.</p> <p>Zu Fragestellung 1 hat der pU in Ermangelung von Daten aus RCTs einzelne Arme aus klinischen Studien zu OA und Nusinersen vorgelegt. Das IQWiG hat Daten aus folgenden Studien mit OA in die Bewertung eingeschlossen:</p> <p>Studie CL-101 (START)</p> <p>CL-101 (START) ist eine einarmige, offene, monozentrische Studie der Phase I. Es wurden 15 Patienten in zwei Kohorten eingeschlossen (Kohorte 1 (Niedrigdosis): 3 Patienten; Kohorte 2 (Hochdosis): 12 Patienten). Kohorte 1 wurde mit $6,7 \times 10^{13}$ Vektorgenome (vg)/kg OA und Kohorte 2 mit $3,3 \times 10^{14}$ vg/kg OA behandelt (8-11).</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt des Gentransfers und SMA Typ 1 mit folgenden Merkmalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biallelische Mutation des <i>SMN1</i>-Gens (Deletion oder Punktmutation) und zwei <i>SMN2</i>-Genkopien • Auftreten der ersten Symptome in einem Alter zwischen 0 und 6 Monaten • Hypotonie, festgestellt über eine klinische Untersuchung mit Hinauszögerung des Erlernens motorischer Fähigkeiten, schwacher Kontrolle des Kopfes, runde Haltung der Schulter und übersteigerte Beweglichkeit der Gelenke <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Sicherheit: Inzidenz von jeglichen nicht vorhergesehenen schweren unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder höher, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, zu klinischen Symptomen führen und medizinische Behandlung erfordern (innerhalb von zwei Jahren).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Überleben, definiert als Zeit von der Geburt bis a) Tod oder b) dauerhafte Beatmung, definiert als Notwendigkeit einer invasiven Beatmungsunterstützung ≥ 16 Stunden/Tag kontinuierlich für ≥ 14 Tage, bei Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung mit Ausnahme von einer perioperativen Beatmung 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des „The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders“(CHOP-INTEND)-Wertes (12) im Vergleich zu Baseline • Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft, bestimmt über das Erreichen motorischer Meilensteine einschließlich, aber nicht beschränkt auf, der Fähigkeit selbstständig zu sitzen und sich ohne Hilfe umzudrehen <p>Zusätzlich wurden weitere explorative Endpunkte ausgewertet (z. B. Evaluation nach der Bayley-Skala (13).</p> <p>Studie L-302 (STR1VE-EU)</p> <p>L-302 (STR1VE-EU) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III mit anschließender Langzeitbeobachtungsstudie (LT-002). Es wurden 33 Patienten rekrutiert.</p> <p>Studie CL-303 (STR1VE-US)</p> <p>CL-303 (STR1VE-US) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III. Es wurden 22 Patienten eingeschlossen, 19 haben die Studie beendet (14).</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SMA Typ 1 mit biallelischer Mutation des <i>SMN1</i>-Gens (Deletion oder Punktmutation) und ein oder zwei <i>SMN2</i>-Genkopien (Hinweis: Personen mit dem genetischen Polymorphismus c.859G>C waren nicht ausgeschlossen) • Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers • Schlucktest vor Therapiebeginn 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>(Ko-)Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen des Entwicklungsmeilensteins „Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden“ (definiert entsprechend der WHO „Developmental Milestones“) im Alter von 18 Monaten • Überleben im Alter von 14 Monaten. Überleben ist definiert als das Nichteintreten von a) Tod oder b) dauerhafter Beatmung, definiert als Tracheostomie oder der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung an ≥ 16 Stunden/Tag (durch nichtinvasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 14 aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung, ausgenommen perioperative Beatmung. <p><u>(Ko-)Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen folgender Kriterien im Alter von 18 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> ○ keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde ○ Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest ○ Erhalt des Gewichts ($> 3.$ Perzentil für Alter und Geschlecht) ○ frei von ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten <p>Als Vergleich wurden Daten aus folgenden Studien mit Nusinersen eingeschlossen:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie ENDEAR</p> <p>Eine zulassungsrelevante, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (Scheininjektion) Studie der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Patienten mit SMA.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetisch dokumentierte 5q-assoziierte SMA. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1. • Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate sowie Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1. <p>Insgesamt wurden 122 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 81) oder mit einer Scheinintervention (N = 41) zugeteilt. Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersen-Arm relevant.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung).</p> <p>Das Studiendesign umfasste eine geplante Studiendauer von insgesamt ca. 14 Monaten. Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“ vorzeitig beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 280 Tage im Nusinersen-Arm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen.</p> <p>Studie CS3A</p> <p>Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Dosiseskaltungsstudie der Phase II.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • genetisch dokumentierte 5q-assoziierte SMA • Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie Alter bei Symptombeginn \geq 21 Tage und $<$ 6 Monate. <p>Insgesamt wurden 21 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patientinnen und Patienten in zwei Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen behandelt wurden. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15 und 85 (Aufsättigung) gefolgt von einer Erhaltungsdosis an Tag 253 (also</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5,5 Monate nach der letzten Dosis) und dann folgenden Erhaltungsdosen im Abstand von vier Monaten.</p> <p>Das Studiendesign der Studie CS3A umfasste eine 21-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase (bis Tag 1261) und eine dreimonatige Nachbeobachtung (bis Tag 1352). Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen. Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen teilgenommen hatten.</p>	
	<p><u>Kritik an den eingeschlossenen Studien</u></p> <p>Leider gibt es keinen direkten Vergleich von OA mit Nusinersen in einer direkt vergleichenden RCT. Bei fehlendem direktem Vergleich ist die Übertragung der Ergebnisse aus den einzelnen Zulassungsstudien und Verlaufsstudien schwierig, auch da die Studienpopulationen unterschiedlich sind, v. a. hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien. Da die SMA Typ 1, aber auch Typ 2, rasch progredient verlaufen, geht aufgrund der heterogenen Studien die Vergleichbarkeit im indirekten Vergleich mit einem hohen Verzerrungspotenzial einher. Schon ein etwas späterer Therapiebeginn z. B. mit Nusinersen geht zwangsläufig mit einem schlechteren Therapieansprechen einher und muss im indirekten Vergleich besonders beachtet werden.</p> <p>Bei der SMA Typ 1 ist somit der indirekte Vergleich durch Betrachtung diverser Studienarme nicht geeignet, um</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
	<p>wissenschaftlich begründete Aussagen zum Zusatznutzen zu liefern. Dies liegt zum einen daran, dass die Behandlung mit OA im Mittel früher begonnen wurde als die Behandlung mit Nusinersen (siehe Tabelle 2: Patientencharakteristika).</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Studienbeginn</p> <table border="1" data-bbox="327 592 1196 1342"> <thead> <tr> <th>Onasemnogen-Abeparvovec</th> <th>START</th> <th>STR1VE-EU</th> <th>STR1VE-US</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N = 12</td> <td>N = 33</td> <td>N = 22</td> </tr> <tr> <td>Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen</td> <td>14,8</td> <td>17,8</td> <td>16,1</td> </tr> <tr> <td>Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)</td> <td>28,2</td> <td>27,9</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Ernährungsunterstützung</td> <td>5 (41,7 %)</td> <td>9 (27,3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Atmungsunterstützung</td> <td>2 (17 %)</td> <td>9 (27,3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Schlucken von Flüssigkeit</td> <td>4 (33 %)</td> <td>32 (97 %)</td> <td>22 (100 %)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>Nusinersen</th> <th>ENDEAR</th> <th>CS3A</th> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N = 80</td> <td>N = 20</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen</td> <td>23,3</td> <td>k. A.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)</td> <td>26,6</td> <td>30</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ernährungsunterstützung</td> <td>7 (9 %)</td> <td>2 (10 %)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Atmungsunterstützung</td> <td>21 (26 %)</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schlucken von Flüssigkeit</td> <td>k. A.</td> <td>k. A.</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; k. A.: keine Angabe</td> </tr> </tbody> </table>	Onasemnogen-Abeparvovec	START	STR1VE-EU	STR1VE-US		N = 12	N = 33	N = 22	Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	14,8	17,8	16,1	Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	28,2	27,9	32	Ernährungsunterstützung	5 (41,7 %)	9 (27,3 %)	0	Atmungsunterstützung	2 (17 %)	9 (27,3 %)	0	Schlucken von Flüssigkeit	4 (33 %)	32 (97 %)	22 (100 %)					Nusinersen	ENDEAR	CS3A			N = 80	N = 20		Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	23,3	k. A.		Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	26,6	30		Ernährungsunterstützung	7 (9 %)	2 (10 %)		Atmungsunterstützung	21 (26 %)	0		Schlucken von Flüssigkeit	k. A.	k. A.		CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; k. A.: keine Angabe				<p>und die 1-armige Studie CS3A, sowie deren Verlängerungsstudie SHINE ein.</p> <p>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).</p> <p>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,</p>
Onasemnogen-Abeparvovec	START	STR1VE-EU	STR1VE-US																																																															
	N = 12	N = 33	N = 22																																																															
Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	14,8	17,8	16,1																																																															
Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	28,2	27,9	32																																																															
Ernährungsunterstützung	5 (41,7 %)	9 (27,3 %)	0																																																															
Atmungsunterstützung	2 (17 %)	9 (27,3 %)	0																																																															
Schlucken von Flüssigkeit	4 (33 %)	32 (97 %)	22 (100 %)																																																															
Nusinersen	ENDEAR	CS3A																																																																
	N = 80	N = 20																																																																
Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	23,3	k. A.																																																																
Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	26,6	30																																																																
Ernährungsunterstützung	7 (9 %)	2 (10 %)																																																																
Atmungsunterstützung	21 (26 %)	0																																																																
Schlucken von Flüssigkeit	k. A.	k. A.																																																																
CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; k. A.: keine Angabe																																																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass das Alter der Patientinnen und Patienten bei Gabe von OA im Mittel unter 18 Wochen lag, während das Alter bei Therapiebeginn mit Nusinersen im Mittel bei über 23 Wochen lag. Auch ist die Krankheitslast bezüglich Ernährungs- und Atmungsunterstützung bei Therapiebeginn in den Studien unterschiedlich und nicht vergleichbar (unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien). Die Heterogenität der (auf Grund der Seltenheit der Erkrankung) insgesamt kleinen Studienpopulationen ist also beträchtlich. Insbesondere die Unterschiede der mittleren Krankheitsdauer der Patienten (für OA 5–8,5 Wochen früherer Therapiebeginn) erscheint hier hochrelevant: Für Nusinersen konnte für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung oder Erreichen von motorischen Meilensteinen gezeigt werden, dass der Therapieerfolg maßgeblich vom Behandlungsbeginn abhängt.</p>	<p>ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Nusinersen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.</p> <p>Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Das IQWiG sieht die vom pU vorgelegten Daten als nicht geeignet an, um Aussagen zum Zusatznutzen von OA im Vergleich zu Nusinersen abzuleiten. Dieser Aussage kann uneingeschränkt zugestimmt werden, da die aus diversen Studienarmen extrahierten Patientendaten zu heterogen und damit nicht vergleichbar sind. Dennoch werden hier kurz die relevantesten eingeschlossenen Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf den gepoolten Analysen.</p> <p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p><i>Mediane Zeit bis zum Tod in Monaten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OA nicht erreicht (n. e.) vs. Nusinersen n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,14; p < 0,001) <p><i>Todesfälle</i></p>	<p>Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • OA 2/66 (3 %) vs. Nusinersen 3/101 (8,8 %) (relatives Risiko (RR) 0,34; p = 0,260) <p>Morbidität</p> <p><i>Dauerhafte maschinelle Beatmung – Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OA n. e. vs. Nusinersen n. e. (HR 0,05; p < 0,001) <p><i>Dauerhafte maschinelle Beatmung – Kumulative Inzidenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OA 1/66 (1,5 %) vs. Nusinersen 28/101 (27,7 %) <p>Sicherheit</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse sind für beide Wirkstoffe unterschiedlich, aber behandelbar und tolerierbar, sodass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gegeben ist.</p> <p>Bei dem viralen Gentransfer mit OA kommt es in der Regel zum Anstieg der Lebertransaminasen. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung wird als Ausdruck einer gesteigerten Immunabwehr gesehen und deswegen wird immer vorübergehend mit Glukokortikoiden (Prednison) behandelt.</p> <p>Die START-Studie hat 13 Patienten (3 niedrige Dosis, 10 zugelassene Dosis) über fünf Jahre nach der Gentherapie mit OA nachverfolgt (11). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 8 Patienten (62 %) auf, wie akute Ateminsuffizienz (N = 4), Pneumonie (N = 4), Dehydratation (N = 3), Atemnot (N = 2) und Bronchiolitis (N = 2). Alle 10 Patienten in der Kohorte mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapeutischer Dosis blieben am Leben und mussten nicht permanent beatmet werden.</p> <p>Bei Nusinersen ist die intrathekale Gabe für die Patienten belastend und führt gelegentlich zu einem Hydrocephalus (15).</p> <p>Ein Therapieabbruch bei einmaliger Gabe von OA ist nicht möglich und so ist auch ein Vergleich zu Nusinersen nicht möglich bezüglich dieses Endpunktes.</p> <p>Todesfälle in den Studien waren nicht therapiebedingt, sondern durch eine unzureichende Wirksamkeit der Behandlung und damit durch ein Fortschreiten der Krankheit zu bewerten.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens</u></p> <p>Insgesamt muss konstatiert werden, dass sich sowohl mit OA wie auch mit Nusinersen als krankheitsspezifischer Therapie die 5q-assozierte SMA mit hoher Effektivität behandeln lässt. Leider fehlen valide Daten zum Vergleich der beiden Wirkstoffe, die geeignet sind, einen Zusatznutzen von OA gegenüber Nusinersen zu belegen.</p> <p>Es ist zu bedauern, dass die aktuelle Studienlage leider auch keine valide Aussage zur Differenzialindikation der beiden Wirkstoffe (OA oder Nusinersen) zulässt. Auch steht jetzt mit Risdiplam ein dritter Wirkstoff, ein oral wirksamer Spleißmodifikator zur Therapie der SMA zur Verfügung.</p> <p>Leider ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zwischen OA mit Nusinersen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignet, da die methodischen Mängel erheblich sind. Schon der frühere Therapiebeginn und die etwas geringere Krankheitslast bei den mit OA behandelten Patienten erlaubt keine wissenschaftlich valide Aussage zur frühen Nutzenbewertung. Außerdem sind die Ein- und Ausschlusskriterien der unterschiedlichen Therapiearme aus den verwendeten Studien für die Analyse des Zusatznutzens unterschiedlich und verbieten damit einen wissenschaftlich fundierten Vergleich zur Festlegung des Zusatznutzens.</p> <p>Aus diesen Gründen besteht für OA aus Sicht der AkdÄ bei Patienten mit SMA im Vergleich zu Nusinersen kein Zusatznutzen.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für Onasemnogen-Abeparvovec besteht bei Patienten mit SMA im Vergleich zu Nusinersen aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen.</p>	<p>Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al.: European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 38-43.
2. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al.: [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the german representatives of the society for pediatric neurology (GNP) and the german treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the german society for muscular diseases (DGM)]. *Nervenarzt* 2020; 91: 518-529.
3. Novartis Gene Therapies EU Limited: Fachinformation "Zolgensma® 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Mai 2021.
4. European Medicines Agency (EMA): Spinraza® - Nusinersen: Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 26. August 2021). London, 21. April 2017.
5. Walter MC, Drager B, Gunther R et al.: [Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy : Real-world experience]. *Nervenarzt* 2019; 90: 343-351.
6. Gidaro T, Servais L: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 19-24.
7. Biogen Netherlands B.V.: Fachinformation "Spinraza® 12 mg Injektionslösung". Stand: Januar 2021.
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al.: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-1722.
9. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K et al.: Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 179-185.
10. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L et al.: AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6: 307-317.
11. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ et al.: Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021; 78: 834-841.
12. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J et al.: Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011; 23: 322-326.
13. Albers CA, Grieve AJ: Test review: Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development - third edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Journal of Psychoeducational Assessment 2007; 25: 180-198.
14. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA et al.: Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 284-293.
15. Viscidi E, Wang N, Juneja M et al.: The incidence of hydrocephalus among patients with and without spinal muscular atrophy (SMA): Results from a US electronic health records study. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 207.

5.3 Stellungnahme des BPI

Datum	02. September 2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec / Zolgensma
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in der Therapiekontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec ist als Gentherapeutikum und Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drug) seit Mai 2020 zur Behandlung von Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zugelassen. SMA ist eine sehr seltene genetische Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 pro 10.000 Lebendgeburten. Ohne Therapie versterben die betroffenen Kinder oftmals bereits im Säuglingsalter.</p> <p>Mittlerweile stehen verschiedene Wirkstoffe zur Behandlung der SMA zur Verfügung. Die Therapiesituation hat sich für die betroffenen PatientInnen deutlich verbessert.</p> <p>Onasemnogen-Abeparvovec setzt direkt an der Krankheitsursache an. Der Wirkstoff wird einmalig und intervenös gegeben.</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Evidenz im Anwendungsgebiet</u></p> <p>Eine aktiv vergleichende Studie liegt für Onasemnogen-Abeparvovec nicht vor. Die als Vergleichstherapie möglichen bzw. vom G-BA bestimmten Wirkstoffe waren zum Zeitpunkt der Planung bzw. Durchführung der Zulassungsstudien von Onasemnogen-Abeparvovec noch nicht zugelassen bzw. noch nicht etabliert.</p> <p>Aus diesem Grund hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen indirekten Vergleich einzelner Studienarme vorgelegt, der vom IQWiG aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens anerkannt wird.</p> <p>Der G-BA hat zudem einen Beschluss zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß §</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 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.</p> <p>Er schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 für Onasemnogen-Abeparvovec die 1-armigen Studien START, STR1VE-EU</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>35a Absatz 3b SGB V gefasst. Ziel ist es, vom G-BA identifizierte Evidenzlücken zu schließen und weitere versorgungsnahe Daten zu generieren.</p> <p>Da der vorgelegte indirekte Vergleich wichtige Erkenntnisse liefert, sollte seitens des G-BA im Hinblick auf den Vortrag des pU und die dargestellten regulatorischen Zusammenhänge noch einmal geprüft werden, ob statt des kompletten Ausschlusses der vorgelegten Evidenz nicht auch eine Bewertung der vorgelegten Evidenz unter Berücksichtigung von Ergebnisunsicherheiten in Frage kommt. Dies wäre insbesondere deswegen wünschenswert, da der pU mit den in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien die best-verfügbare Evidenz vorgelegt hat.</p>	<p>und STR1VE-US und für Nusinersen die RCT ENDEAR und die 1-armige Studie CS3A, sowie deren Verlängerungsstudie SHINE ein.</p> <p>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).</p> <p>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 ≤ 12 Wochen. Werden für das vorliegende Verfahren für Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abeparvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass die beobachtete Effektschätzung beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.</p> <p>Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen für den Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“ fehlen.</p> <p>Des Weiteren bestehen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik. In den Studien zu Onasemnogen-Abepravovec 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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abepravovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec / Zolgensma®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14	<p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) sich nicht dazu äußere, ob die unterstützenden Maßnahmen in den identifizierten Studien einer Best-Supportive Care (BSC) entsprächen. Das IQWiG merkt weiterhin an, dass teilweise Angaben zu physiotherapeutischen Maßnahmen fehlten. Nach Prüfung der vorhandenen Angaben geht das IQWiG davon aus, dass die in den Studien angewandten Maßnahmen einer BSC entsprechen.</p> <p>Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) können verschiedene Maßnahmen geeignet sein, unter anderem z.B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist (1–3).</p> <p>Auf Basis der zitierten Therapieempfehlungen obliegt es der Entscheidung des Arztes, welche patientenindividuelle Therapie im</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sinne einer BSC für den jeweiligen Patienten medizinisch indiziert ist. Insbesondere SMA-Patienten werden vorrangig an großen Zentren mit einem hohen Grad an Expertise behandelt, so dass von einer hohen Qualität der medizinischen Versorgung und somit von einer adäquaten Umsetzung von einer BSC auszugehen ist. Dies wurde vom pU dokumentiert, so wie es der G-BA im Rahmen jüngerer Niederschriften zu Beratungsgesprächen gemäß § 8 AM-NutzenV zur Thematik der Therapie nach Maßgabe des Arztes im Zusammenhang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fordert (4, 5). Diese Darstellung sollte eine entsprechende Würdigung erfahren.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-197: RO7239361 in Kombination mit Risdiplam zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie: 2019-B-197; 31.10.2019.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*; 28(2):103–15, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*; 28(3):197–207, 2018. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-127: Casirivimab/Imdevimab zur Prophylaxe von COVID-19: 02.08.2021; 2021.
5. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-062: RO7496998 (AT-527) zur Behandlung der akuten, unkomplizierten COVID-19-Erkrankung: 11.06.2021; 2021.

5.5 Stellungnahme Dr. Ziegler

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen Abeparvovec
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Andreas Ziegler</i> Universitätsklinikum Heidelberg Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Ziegler, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Akzeptanz indirekter Vergleiche:</p> <p>a) Indirekte Vergleiche sind laut Verfahrensordnung und laut IQWiG Methodenpapier grundsätzlich geeignet. Die Kriterien für die Akzeptanz bei historischen Vergleichen ist das Vorhandensein dramatischer Effekte. Diese haben in anderen Verfahren zu einer Bewertbarkeit geführt und sollten auch hier berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit der Populationen muss natürlich geprüft werden. Bei nicht-großen Unterschieden ist aber genau der dramatische Effekt der Treiber für die Akzeptanz, wie es im Fall Zolgensma gegen Nusinersen der Fall ist.</p> <p>b) Direkt vergleichende Studien sind grundsätzlich zu begrüßen; aber im Onasemogen-Abeparvovec Fall nicht mehr durchführbar, da beide Therapieoptionen zugelassen sind und auch eine dritte Option mit Risdiplam schon die Zulassung erhalten hat. Damit wäre es schwer umsetzbar, eine einmalige Gentherapie mit einer oralen Therapie und einer spinalen Infusion zu vergleichen. Die Betreuer der Patienten werden ja nach Eignung und Präferenz die eine oder andere Therapie anstreben und werden nicht zulassen, dass die Entscheidung durch Randomisierung erfolgt.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Onasemogen-Abeparvovec und Nusinersen einzelne Arme aus verschiedenen Studien vor.</p> <p>Er schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 für Onasemogen-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.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemogen-Abeparvovec und Nusinersen waren bei Symptombeginn ähnlich alt. Zum Zeitpunkt der Gentherapie waren die Patientinnen und Patienten in den Onasemogen-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).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Ziegler, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 ≤ 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.</p> <p>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 ≤ 12 Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.</p> <p>Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Ziegler, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Ziegler, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abepravovec und Nusinersen für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abepravovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Ziegler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zu Onasemnogen-Abeparvovec veröffentlicht am 16. August 2021
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (www.neuropaediatrie.com) vertreten durch Prof. Dr. Ulrike Schara Prof. Dr. Janbernd Kirschner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesellschaft für Neuropädiatrie bedankt sich für die Möglichkeit einer Stellungnahme zu der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abepravovec zur Behandlung der 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA).</p> <p>Mit der Markteinführung von Nusinersen im Jahr 2017, Onasemnogen-Abepravovec im Jahr 2020 und Risdiplam im Jahr 2021 hat sich die Versorgungslandschaft und die Perspektive für betroffene Patientinnen und Patienten und Ihre Familien in Deutschland dramatisch verändert. Die SMA ist eine seltene Erkrankung und tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa 1:8.000 Neugeborene auf. Damit werden jedes Jahr etwa 100 Menschen mit SMA geboren. Über die Hälfte der Betroffenen sind von einer schweren Verlaufsform betroffen, die unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tode oder zur Abhängigkeit von einer dauerhaften Beatmung führt. Die Einführung der medikamentösen Therapien hat zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität und Morbidität geführt. Deutlich weniger Patientinnen und Patienten sind heutzutage auf eine Beatmung oder eine künstliche Ernährung angewiesen, was sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass ein früher – idealerweise prä-symptomatischer – Therapiebeginn mit einem besseren Outcome verbunden ist. Mit der geplanten Aufnahme der SMA-Diagnostik in das allgemeine Neugeborenen-Screening und einer dadurch möglichen präsymptomatischen Therapie erwarten wir eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.</p> <p>Bei der Gentherapie sind die Erfahrungen bei Patientinnen und Patienten jenseits des Säuglingsalters sehr begrenzt. Grundsätzlich ist</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Option einer einmaligen intravenösen Therapie mit einem lang anhaltenden Therapieeffekt aber sehr attraktiv.</p> <p>Die Tatsache, dass es keine vergleichenden Studien zwischen den drei zugelassenen medikamentösen Therapien gibt, macht die Beratung der Betroffenen und die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag schwierig. Wir begrüßen deshalb die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die Beurteilung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec.</p> <p>Die Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde in einer entsprechenden Richtlinie konkretisiert. Die GNP begrüßt die Richtlinie grundsätzlich, muss aber auch darauf hinweisen, dass für eine qualitätsgerechten Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec erhebliche Ressourcen und Vorhaltekosten sowohl im ambulanten wie auch stationären Sektor verbunden sind, die bisher nicht adäquat vergütet werden. Hier muss dringend Abhilfe geschaffen werden, damit eine ausreichende Zahl von Behandlungszentren zur Verfügung steht. Dies hat auch direkte Auswirkungen auf die Machbarkeit der geplanten anwendungsbegleitenden Datenerhebung.</p> <p>Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie (SMA).</p> <p>In vielen Punkten stimmen wir mit der Dossierbewertung überein. Unsere Stellungnahme beschränkt sich auf einige Punkte, bei denen wir spezifische Kommentare für erforderlich halten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> In Fragestellung 4 (Seite 23) wird der Zusatznutzen für präsymptomatische Patientinnen und Patienten analysiert. Wir möchten darauf hinweisen, dass das Konzept einer präsymptomatischen Patientin oder eines präsymptomatischen Patienten nicht einfach zu operationalisieren ist. Die Symptome der SMA beginnen schleichend und liegen zu Beginn noch innerhalb der auch bei gesunden Kindern anzutreffenden Befunde. So sind zum Beispiel fehlende Muskeleigenreflexe oder reduzierte Spontanmotorik typische Symptome einer SMA, können aber teilweise auch bei gesunden Säuglingen vorgefunden werden. Aus klinischer Perspektive wäre es sinnvoller alle durch ein Neugeborenencreening identifizierten Säuglinge zusammen zu fassen und nicht danach zu unterscheiden, ob bereits (minimale) Symptome der SMA vorliegen oder nicht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Beurteilung des Zusatznutzens für alle Patientinnen und Patienten mit bis zu drei SMN2 Kopien, bei denen die Diagnose im Rahmen des Neugeborenencreenings gestellt wurde.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Bei der Bewertung des Jahrestherapiekosten im Zusammenhang mit Onasemnogen-Abeparvovec, sollten auch die Kosten im ambulanten Sektor berücksichtigt werden.</p> <p>In einer Publikation aus dem Deutschen Ärzteblatt (Ziegler et al. 2019) wurden die Kosten der ambulanten Vor- und Nachsorge bei einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im ersten Jahr auf 6.071 EUR pro Patientin oder Patient beziffert. Dabei wurden allerdings noch nicht alle Vorgaben der Richtlinie zur Qualitätssicherung berücksichtigt. Des Weiteren geht die Kostenkalkulation von den <i>mindestens</i> erforderlichen Kontrolluntersuchungen aus. In der Praxis sind jedoch oft deutlich mehr Untersuchungen aufgrund von laborchemischen oder klinischen Auffälligkeiten (Nebenwirkungen, Komplikationen der Therapie) notwendig. Im Rahmen von Einzelfallentscheidungen werden die pauschalisierten Kosten in Höhe von 6.071 EUR bereits von verschiedenen Kostenträgern der GKV erstattet.</p> <p>Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Nusinersen ist es aus klinischer Erfahrung nicht nachvollziehbar, die mittlere Verweildauer für die entsprechende DRGs anzusetzen (B85D mit 4,4 Tagen und B85B mit 9,9 Tagen). In der Regel erfolgt Vergütung über B85D mit einer Verweildauer von 1-2 Tagen. Bei einem Tag kommt es dann entsprechend zu einer Kürzung der Vergütung wegen einer Unterschreitung der unteren Grenzverweildauer. Die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer gibt in Modul 3 des Dossiers an, den Gentest derzeit frei zur Verfügung zu stellen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiekosten im stationären Bereich werden somit deutlich überschätzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Kosten der sehr aufwändigen ambulanten Vor- und Nachsorge bei einer Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec müssen den Zentren erstattet und entsprechend bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden. Die Verweildauer bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte an die tatsächliche Verweildauer von (1-)2 Tagen angepasst werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Ziegler A, Müller-Felber W, Hahn A, von Moers A, Schara U, Kirschner J: Spinale Muskelatrophie: Gentherapie ohne Zulassung. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: A-2232.

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	6.9.2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma) von Novartis Gene Therapies EU Limited veröffentlicht.</p> <p>Zolgensma® ist ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) mit einem Orphan Drug-Status. Das Gentherapeutikum ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen (conditional approval).</p> <p>Im Dezember 2020 beschloss der G-BA eine Aussetzung der laufenden Bewertung aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. EUR-Umsatzgrenze, um eine vollständige Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA-Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens legt der G-BA Nusinersen als Vergleichstherapie fest. Für (B) symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN 2 Gens lautet die Vergleichstherapie "Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC".</p>	<p>Die einleitenden allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für alle vier betrachteten Fragestellungen (SMA-Typ 1, 2 und 3 sowie präsymptomatische Patienten) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien werden vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier insg. einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit mind. beträchtlichem Ausmaß.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Begründung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 4 VerFO wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss dargelegt:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinie mit Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Behandlung der SMA.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abepravovec nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme Professor Hahn

Datum	06. September 2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abepravovec / Zolgensma
Stellungnahme von	Prof. Dr. Andreas Hahn, Abt. Kinderneurologie der JLU Gießen und Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hiermit möchte ich als klinisch und auch wissenschaftlich tätiger Arzt meine Stellungnahme zum Anhörungsverfahren abgeben. In unserer Klinik haben wir bisher mehr als 80 SMA-Patienten mit Nusinersen und 15 mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt.</p> <p>Mit der Markteinführung von Nusinersen im Jahr 2017 und Onasemnogen-Abeparvovec im Jahr 2020 hat sich die Versorgungslandschaft und die Perspektive für Patienten und Ihre Familien in Deutschland dramatisch verändert. Die SMA tritt in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa 1:8.000 Neugeborene auf. Damit werden jedes Jahr etwa 100 Menschen mit SMA geboren. Über die Hälfte der Betroffenen sind von einer schweren Verlaufsform betroffen, die unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tode oder zur Abhängigkeit von einer dauerhaften Beatmung führt. Die Einführung der medikamentösen Therapien hat zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität und Morbidität geführt. Deutlich weniger Patientinnen und Patienten sind heutzutage auf eine Beatmung oder eine künstliche Ernährung angewiesen, was sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt. Die bisherige Erfahrung zeigt, dass ein früher Therapiebeginn mit einem besseren Outcome verbunden ist. Mit der geplanten Aufnahme der SMA-Diagnostik in das allgemeine Neugeborenen-Screening und einer dadurch möglichen präsymptomatischen Therapie erwarten wir eine weitere deutliche Verbesserung der Prognose und Lebensqualität.</p> <p>Die bisherigen Erfahrungen zu Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec sind noch begrenzt. Der Einsatz von Nusinersen erfordert eine regelmäßige intrathekale Applikation, die bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium schwierig sein kann. Bei der</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gentherapie sind die Erfahrungen bei Patienten jenseits des Säuglingsalters sehr begrenzt. Dennoch begrüße ich sehr, dass jetzt mit Onasemnogen-Abepravovec eine weitere Therapieoption zur Behandlung der SMA zur Verfügung steht.</p> <p>Die Tatsache, dass es keine vergleichenden Studien zwischen den drei zugelassenen Therapien gibt, macht aber die Beratung der Betroffenen und die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag schwierig. Es wäre deshalb aus unserer Sicht dringend erforderlich weitere Evidenz zu generieren, um für die einzelnen Patientinnen und Patienten die optimale Therapie auswählen zu können. Neben der Wirksamkeit und Sicherheit ist dabei auch die Wirtschaftlichkeit zu beachten.</p> <p>Im Wesentlichen stimme ich mit der Dossierbewertung überein. Meine Stellungnahme beschränkt sich auf einige Punkte, die nach meiner Ansicht bei der Bewertung berücksichtigt werden sollten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Therapie mit Onasemnogen-Abeparovec wurde in klinischen Studien nicht mit der bereits etablierten Standardtherapie Nusinersen (Zulassung 2017) verglichen. Zudem ist die langfristige Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparovec nicht abschließend geklärt. Darüber hinaus fehlen Daten über die Sicherheit bei Kindern mit einem Gewicht über 12.5kg.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zur Beurteilung des Zusatznutzens im langfristigen Verlauf gegenüber anderen zugelassenen Therapien sollte die Fortführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem krankheitsspezifischen Register erfolgen. Nur so können die bestehenden Wissenslücken zum Zwecke der Nutzenbewertung zumindest teilweise gefüllt werden.</p>	<p>Eine Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparovec wurde am 4. Februar 2021 beschlossen.</p>
	<p>Anmerkung: Nach aktuellem Stand der Forschung handelt es sich bei Onasemnogen-Abeparovec um eine Einmal-Therapie, so dass belastende repetitive Lumbalpunktionen und die damit verbundenen Belastungen und Risiken für den Patienten entfallen. Das macht das Präparat insbesondere für Patienten im präsymptomatischen Stadium, wie wir sie durch das Neugeborenen-Screening nun fast regelhaft sehen werden, besonders geeignet.</p>	<p>Onasemnogen-Abeparovec ist eine Gentherapie, die zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion bestimmt ist.</p> <p>Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparovec und Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparovec ungeeignet und</p>

Stellungnehmer: Prof. Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Nach aktuellem Stand der Forschung handelt es sich bei Onasemnogen-Abeprarvec um eine Einmal-Therapie, so dass belastende repetitive Lumbalpunktionen und die damit verbundenen Belastungen und Risiken für den Patienten entfallen.</p>	<p>können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeprarvec gegenüber Nusinersen für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 2 bzw. 5q-SMA Typ 3 und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Ge, sowie für präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA und bis zu 3 Kopien des SMN 2 Gens legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten bzw. keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher jeweils nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeprarvec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen-Abeprarvec für die genannten Patientengruppen jedoch eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

5.9 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Onasemnogen-Abeparvovec / Zolgensma®
Stellungnahme von	Biogen GmbH Riedenburger Straße 7 81677 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und Zusammenfassung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) wurde am 16.08.2021 die Nutzenbewertung für Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) für folgende Indikation veröffentlicht: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie mit biallelischer Mutation im SMN1-Gen und klinisch diagnostizierter Typ-1-SMA oder bis zu drei Kopien des SMN2-Gens.</p> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt das Arzneimittel Nusinersen (Spinraza®) zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA und möchte zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nusinersen ist zweckmäßige Vergleichstherapie• Indirekter Vergleiche: Subgruppen-Betrachtung, Relevanz der Studie SHINE, Nachbeobachtungszeiten• Langfristiger Anstieg von Typ 1-Patienten• Jahrestherapiekosten für Nusinersen	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3 ff., S. 17, S. 25	<p>1. Nusinersen ist zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG fordert in der vorliegenden Nutzenbewertung für SMA Typ 1 und 2 den Vergleich – nicht gegen BSC – sondern gegenüber Nusinersen. Dies entspricht der zVT des G-BA.</p> <p>Nusinersen hat in dem Beschluss vom 20.05.2021 zur erneuten Nutzenbewertung vom G-BA einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 erhalten, für die Patienten mit 5q-SMA Typ 2 einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 2 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und 3 SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen erhalten. Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 / 4 und für präsymptomatische Patienten mit 5q-SMA und mehr als 3 SMN2-Genkopien stellt Nusinersen zudem eine relevante Therapieoption dar. [1]</p> <p>Für Nusinersen wurde ein für Arzneimittel für seltene Krankheiten sehr umfangreiches Studienprogramm mit fünf Studien durchgeführt. Darunter waren zwei randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte klinische Phase III-Studien, die die</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde u.a. der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevante Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Nusinersen belegen.</p> <p>Nusinersen war die erste zugelassene krankheitsmodifizierende Behandlung von 5q-SMA, welche die motorischen Funktionen verbessert und die Überlebensrate der Patienten erhöht, indem es Einfluss auf die Krankheitsprogression nimmt. Der patientenrelevante Nutzen zeigt sich insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Gegenüber der Versorgung mit <i>Best Supportive Care</i> (BSC) kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen.</p> <p>Nusinersen hat sich als die Standardtherapie für Patienten mit 5q-SMA etabliert. Biogen begrüßt die Entscheidung des G-BA, Nusinersen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie in allen Fragestellungen für Onasemnogen-Abepravovec zu benennen. Damit unterstreicht der G-BA die Bedeutung von Nusinersen in dieser Indikation und die Tatsache, dass es sich hier um die Standardtherapie handelt.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, S. 24	<p>2. Indirekte Vergleiche: Subgruppen-Betrachtung, Relevanz der Studie SHINE, Nachbeobachtungszeiten</p> <p>2a) SHINE-Daten</p> <p>Der Hersteller führt im Rahmen der Nutzenbewertung für Onasemnogen-Abeprarvovec zur Behandlung von Typ 1-SMA einen indirekten Vergleich der Studie ENDEAR und gepoolten Daten der Studien CL-303, CL-302 sowie CL-101 durch. Das IQWiG stimmt dem nicht zu: Von Seiten des IQWiG werden die erzielten Effekte von Onasemnogen-Abeprarvovec gegenüber Nusinersen bei Typ 1-SMA-Patienten in Frage gestellt: <i>Werden zu Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-Abeprarvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass die beobachtete Effektschätzung beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird [...].</i></p> <p>Biogen möchte zu einzelnen Aspekten dieses Vergleichs im Folgenden Stellung nehmen:</p> <p>(i) Subgruppeneffekte wurden durch den G-BA im Verfahren zu Nusinersen (Beschluss: 20.05.2020 [1]) letztlich nicht als relevant betrachtet. Zur Ableitung des erheblichen Zusatznutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie ENDEAR herangezogen.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für einen Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeprarvovec und Nusinersen einzelne Arme aus verschiedenen Studien vor.</p> <p>Er schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 für Onasemnogen-Abeprarvovec 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.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemnogen-Abeprarvovec und Nusinersen waren bei Symptombeginn ähnlich alt. Zum Zeitpunkt der Gentherapie waren die Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abeprarvovec-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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(ii) Der Hersteller verwendet für den indirekten Vergleich ausschließlich Nusinersen-Daten der ENDEAR Studie. Es liegen jedoch von Nusinersen ebenfalls Langzeitdaten aus der SHINE-Studie vor, die die relevante Patienten-Teilpopulation umfasst.</p> <p>Die SHINE-Studie (CS11) ist eine offene, einarmige Phase-III-Extensionsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Nusinersen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie, die zuvor am Studienprogramm von Nusinersen teilgenommen haben. Insgesamt 89 Patienten der ENDEAR-Studie gingen in die SHINE über.</p> <p>Der Zusatznutzen von Nusinersen für Patienten mit 5q-SMA Typ 1 wird durch die vorliegenden Daten der SHINE-Studie bestätigt – als wichtigster Vorteil ist hier die Vermeidung des Todes nach dem Alter von 2 Jahren zu nennen. Es zeigte sich für die ITT-Population ein langfristiger Vorteil einer frühen Nusinersen-Gabe im Vergleich zu einer späten Nusinersen-Gabe. Es liegen signifikante Ergebnisse aus der Dimension Mortalität, Morbidität und Sicherheit gegenüber einer späteren Behandlung vor. Es zeigt sich weiterhin, dass auch eine späte Gabe von Nusinersen mit einer starken Verbesserung der Motorik, gemessen anhand des HINE-2 und dem geringeren Auftreten von manchen UEs wie beispielsweise Pneumonien einhergeht.</p>	<p>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).</p> <p>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 ≤ 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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA berücksichtigt die Ergebnisse der Auswertung SHINE-ENDEAR im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung mit Beschluss vom 20.05.2021 ebenfalls und zieht sie zur Einschätzung der Langzeitwirksamkeit von Nusinersen heran. [1; 2]</p> <p>Es wird deutlich, dass die SHINE-Studie eine relevante zusätzliche Datenbasis für den in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführten indirekten Vergleich darstellt und daher für die hier relevanten Fragestellungen nicht unberücksichtigt bleiben darf.</p> <p>2b) Relevanz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten</p> <p>Der Hersteller führt im Rahmen der Nutzenbewertung für Onasemnogen-Abepravovec zur Behandlung von präsymptomatisch behandelten Patienten mit SMA keinen indirekten Vergleich der Studien NURTURE und SPRINT aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten durch. Das IQWiG stimmt dem nicht zu: <i>Das Argument des pU, wegen unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten in beiden Studien keinen Vergleich einzelner verschiedener Studien durchzuführen, ist nicht sachgerecht.</i> [3]</p>	<p>dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer eine Neuberechnungen des indirekten Vergleichs für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abepravovec- und den Nusinersen-Studien mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen für die Endpunkte Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung eingereicht.</p> <p>Bei dem nachgereichten indirekten Vergleich der Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 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-Abepravovec 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-Abepravovec-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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG legt die Unterschiede in den Beobachtungszeiten dar: <i>In der Studie NURTURE wurden die Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien im Median 27 Monate und mit 3 SMN2-Genkopien 23 Monate beobachtet. In der Studie SPRINT lag die mediane Beobachtungsdauer zum Interimsdatenschnitt am 31.12.2019 für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien bei 9,9 Monaten und für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien bei 9,0 Monaten. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten weiteren Interimsdatenschnitts vom 11.06.2020 lag die mediane Beobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien bei 14,5 Monaten. Für die Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien liegen für diesen Datenschnitt keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor, jedoch ist auch für diese Patientinnen und Patienten davon auszugehen, dass sie zumindest ähnlich lang beobachtet wurden.</i></p> <p>Wie bereits in der 1. Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec am 01.10.2020 [4] liegen stark unterschiedliche Beobachtungszeiten auch im Vergleich der NURTURE- versus SPRINT-Studie vor. Es liegt analog zum Vergleich der ENDEAR zu CL-101 und CL-303 demnach eine Verzerrung vor: <i>Für die Studie ENDEAR war eine Beobachtungszeit von 13 Monaten geplant, aufgrund eines erzielten Wirksamkeitsnachweises ist die Studie vorzeitig beendet worden; die Studiendauer im BSC-Arm betrug im</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die nachgereichten Daten zum Beatmungszustand vor Studienbeginn von Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer < 12 Wochen aus der Studie ENDEAR bestätigen,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Median 187 Tage, das entspricht ca. 6,2 Monaten. Durch die längere Beobachtungsdauer in den Studien CL-101 und CL-303 ist das Ergebnis unter Berücksichtigung der ITT-Population potentiell zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt [4]. Eine Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich.</i></p>	<p>dass die erweiterten Einschlusskriterien der Nusinersen-Studien das Ergebnis potenziell zuungunsten von Nusinersen verzerren.</p> <p>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.</p>
<p>S. 28 ff., S. 31</p>	<p>3. Langfristiger Anstieg von Typ 1-Patienten</p> <p><i>Der pU wendet die beiden Anteilswerte jeweils auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an und bildet die Summe der sich daraus ergebenden Anzahl an Patientinnen und Patienten. Er ermittelt so 56 bis 71 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Das IQWiG schlussfolgert richtig, dass: In der Gesamtschau stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung dar.</i></p> <p>Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und / oder der Inzidenz der SMA über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche 2020 nicht identifiziert werden. Da es sich bei der SMA jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der Inzidenz in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten im Zuge der Einführung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine immer wichtiger werdende Patientenpopulation ab [5].</p> <p>Spinraza® war mit Markteinführung in Deutschland im Juli 2017 die erste krankheitsmodifizierende Therapie für 5q-SMA. Vor der Markteinführung von Spinraza® verstarben insbesondere Patienten mit infantiler SMA innerhalb der ersten Lebensjahre mit einem medianen Überleben von zwei Jahren. Es ist daher davon auszugehen, dass sich die Prävalenz, insbesondere der infantilen SMA, seit 2017 nicht mehr in einem Steady State befindet, sondern jedes Jahr um diejenigen Patienten steigt, die erfolgreich mit Spinraza® und nun auch den beiden anderen Therapieoptionen (Onasemnogen-Abepravovec und Risdiplam), die seit 2020 bzw. 2021 ebenfalls zugelassen und verfügbar sind, behandelt werden. Es kann im Fall von Nusinersen beispielsweise von einer langfristigen Überlebensrate der inzidenten Patienten mit infantiler SMA von 84 % ausgegangen werden, die sich im darauffolgenden Jahr in der prävalenten Population zeigen. Für Patienten mit späterem Krankheitsbeginn ist langfristig ebenfalls mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen, jedoch nicht innerhalb der nächsten 5 Jahre, da die Lebenserwartung dieser Patienten im Median mehr als 25 Jahre beträgt.</p>	<p>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:</p> <p>Auf Basis einer Inzidenz zwischen 1:6.000 bis 1:11.000 in Neugeborenen 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wird durch den G-BA in den tragenden Gründen zu Nusinersen (20.05.2021) gestützt: <i>„Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Verfahren bezüglich der Untergrenze und Obergrenze im Vergleich zu dem vorangegangenen Verfahren geringfügig höher. Die Patientengruppe mit infantiler SMA ist im Vergleich vor allem aufgrund der berücksichtigten inzidenten Patienten aus den Vorjahren, die im aktuellen Betrachtungsjahr noch leben, größer.“</i> [2]</p> <p>Eine aktuelle Publikation von Vill et al. aus 2021 hat im Rahmen eines Neugeborenen Screenings von 2018 – 2020 gezeigt, dass die Geburtsprävalenz bei 1:6910 liegt. Insgesamt 39,5 % Patienten hatten 2 SMN2 Kopien, 23 % 3 SMN2 Kopien, 32,5 % 4 Kopien und 4,5 % hatten 5 Kopien. [6] Die Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA [5] hat das Ziel, so viele Patienten wie möglich bereits präsymptomatisch und so früh wie möglich zu behandeln.</p> <p>Der G-BA stellt in den tragenden Gründen zum Neugeborenen Screening fest: <i>„Der frühestmöglichen Diagnose der SMA - soweit möglich in einer präsymptomatischen Phase - und den sich unmittelbar anschließenden Behandlungsstrategien im</i></p>	<p>vorliegenden Beschluss auf eine Angabe der Anzahl der GKV-Patienten für die Gruppe der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA verzichtet.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität und Morbidität der SMA im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung entscheidend reduziert wird.“</i> [5]</p> <p>Daraus ergibt sich, dass sich die Patientenstruktur von Patienten mit 5q-SMA langfristig verändern wird. Die präsymptomatische Diagnose mit hohen Anteilen von Typ 1 und Typ 2 nimmt zu, die Patienten überleben und werden zu prävalenten Patienten. Biogen geht daher davon aus, dass es langfristig zu einem höheren Anteil von Patienten mit Typ 1 und 2 kommen wird.</p>	
S. 34	<p>4. Jahrestherapiekosten von Nusinersen</p> <p>Das IQWiG bestätigt die Plausibilität der angegebenen Jahrestherapiekosten: <i>Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Nusinersen beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4 dargestellt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.</i></p> <p>Biogen möchte darauf hinweisen, dass der G-BA in seinem Beschluss zum 20.05.2021 keine zusätzlichen GKV-Leistung quantifiziert und Biogen diesem Vorgehen folgt [1].</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Bericht-Nr. 1177.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA).
6. Vill, K., Schwartz, O., Blaschek, A., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., Burggraf, S., Röschinger, W., Becker, M. & Czibere, L. 2021. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet journal of rare diseases*, 16, 1-10.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Onasemnogen-Abeparvovec (D-679)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. September 2021
von 12:00 Uhr bis 12:53 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Gene Therapies:**

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Wilke

Herr Dr. Harms

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP):**

Herr Prof. Dr. Kirschner

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Kinderneurologie der JLU Gießen und Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen:**

Herr Prof. Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Gleißner

Frau Dr. Behre

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Sturm

Frau Dr. Bayer

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Willkommen zur Anhörung zu Onasemnogen-Abeparvovec, was ich nur dieses eine Mal ausgesprochen habe, ansonsten werde ich den Namen Zolgensma verwenden. Ich heiße Sie herzlich willkommen zu diesem Unterausschuss! Alle, die sich das erste Mal in diese Unterausschussanhörungsreihe einwählen, mögen überrascht sein, dass sie statt Herrn Hecken mich hier sehen. Als Erläuterung: Herr Hecken als auch die Vertretung von Herrn Hecken, Herr Zahn, sind verhindert. Deswegen hat der Unterausschuss von der Ausnahmeregelung Gebrauch gemacht, die Sitzungsleitung auf die Geschäftsstelle zu übertragen. In diesem Fall bin ich das. Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel und damit heute auch diese Anhörung.

Die Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Nutzenbewertung des IQWiG von Mitte August zu Zolgensma. Sie mögen sich vielleicht erinnern, Sie waren im Dezember schon einmal zur Anhörung da. Da hatten wir das Verfahren zu Zolgensma gestartet. Es wurde allerdings aufgrund der zwischenzeitlichen Überschreitung einer Umsatzschwelligengrenze, nämlich 50 Millionen Euro innerhalb von zwölf Monaten, eingestellt. Das resultiert in einem regulären Nutzenbewertungsverfahren, was einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und eine Bewertung des IQWiG nach sich zieht. Diese liegt jetzt vor. Zu dieser Bewertung haben Stellung genommen Novartis Gene Therapies, Biogen, Roche, die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Professor Hahn von der Universität Gießen, Herr Dr. Ziegler aus dem Universitätsklinikum Heidelberg, der BPI und der vfa.

Anwesend von den Stellungnehmern heute ist für Novartis Gene Therapies Frau Dr. Tauscher-Wisniewski, Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Harms, von der Gesellschaft für Neuropädiatrie Herr Professor Dr. Kirschner und Frau Professor Dr. Schara-Schmidt, für die Kinderneurologie der Universität Gießen Herr Professor Dr. Hahn, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, von Biogen Frau Gleißner und Frau Dr. Behre, von Roche Pharma Frau Sturm und Frau Dr. Bayer sowie vom vfa Herr Rasch.

Um die Diskussion zu stimulieren, bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer – ich vermute einmal, Herr Dr. Harms; ich weiß nicht genau, wer das bei Ihnen macht –, ein Eingangsstatement zu geben. – Herr Harms nickt. Ich gebe Ihnen das Wort.

Herr Dr. Harms (Novartis): Sehr geehrte Frau Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zunächst unser Team vorstellen, dann drei wichtige Punkte zu Onasemnogen-Abeparvovec sagen. Wenn Sie gestatten, werde ich vereinfacht von Zolgensma sprechen. Mein Name ist Dr. Günter Harms. Ich leite den Bereich Market Access für Deutschland, Österreich und die Schweiz bei Novartis Gene Therapies. Frau Dr. Tauscher-Wisniewski leitet unser Global Clinical Development. Sie hat sich aus den USA zugeschaltet und wird für klinische und medizinische Fragen zur Verfügung stehen. Herr Dr. Carsten Schwenke wird Fragen zur Statistik beantworten und Herr Dr. Alexander Wilke Fragen zum Dossier und zur Versorgungsökonomie.

Dieses Verfahren ist eine Neubewertung nach Überschreiten der Orphan-Drug-Umsatzgrenze. Deswegen haben wir schon das zweite Dossier vorgelegt. In dieser Anhörung zu Zolgensma möchte ich auf folgende drei Punkte eingehen: Stellenwert der Zolgensma-Behandlung, Wirksamkeit und Sicherheit sowie Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Punkt eins. Zolgensma wurde bereits im Mai 2020 von der EMA zugelassen und im Juli 2020 in Deutschland eingeführt. Diese Einmal-Gentherapie steht an spinaler Muskelatrophie erkrankten Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung und hat sich mehr als ein Jahr nach Zulassung in der Praxis bewährt. Insgesamt wurden weltweit mehr als 1.400 Patienten behandelt.

Zu Punkt zwei: Wirksamkeit und Sicherheit. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolgensma konnten wir in verschiedenen klinischen Studien belegen. Seit der letzten Bewertung wurde auch die europäische Studie STR1VE-EU abgeschlossen. Es liegen Ergebnisse von 66 symptomatischen SMA-Typ-1-Patienten aus drei Studien vor, START, STR1VE-EU und STR1VE-US. In diesen Studien wurde der Nutzen der Behandlung mit Zolgensma über eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs demonstriert. Während die Patienten ohne Behandlung bis zu einem Alter von zwei Jahren entweder gestorben oder dauerhaft beatmet sind, haben nach Behandlung mit Zolgensma 63 der Patienten bis zum Studienende ereignisfrei überlebt. Das sind 95 Prozent.

In der Nutzenbewertung hat der G-BA präsymptomatische Patienten als eigene Patientengruppe definiert, weil von einer frühzeitigen Behandlung ein besseres Ergebnis erwartet wird. Für diese Patientengruppe führt Novartis Gene Therapies die Studie SPR1NT durch. Die finalen Daten der Kohorte 1 dieser Studie liegen inzwischen vor. Diese umfasst Patienten mit zwei SMN2-Genkopien. Der Studienbericht wurde dem G-BA mit der schriftlichen Stellungnahme übermittelt. Alle Patienten sind in einem Alter von 18 Monaten am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. Der primäre Studienendpunkt war unabhängiges Sitzen. Diesen Meilenstein haben zum Studienende alle 14 eingeschlossenen Patienten erreicht.

Die Langzeitstudien mit Zolgensma laufen über einen Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren. Die bisherigen Ergebnisse mit einer Therapiedauer von bis zu 6,5 Jahren zeigen eine langfristige Wirksamkeit der Behandlung mit Zolgensma ohne Wirkverlust.

Sie alle wissen, der Zulassung lag ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zolgensma zugrunde. Jetzt haben wir zusätzlich Evidenz.

Zu Punkt drei: Zusatznutzen. Nun ist die aktuelle Fragestellung nicht der bereits belegte Nutzen einer Behandlung mit Zolgensma, sondern der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für keinen der nunmehr bei SMA zugelassenen drei Wirkstoffe gibt es aktiv kontrollierte Studien. Wir sind daher derzeit auf historische Vergleiche angewiesen. In der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird weiter Evidenz zum Zusatznutzen von Zolgensma gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gesammelt. Die derzeit vorliegende Evidenz zeigt im historischen Vergleich beim ereignisfreien Überleben einen dramatischen Effekt. Bei den mit Zolgensma behandelten Patienten mit SMA Typ 1 haben 95 Prozent ereignisfrei überlebt gegenüber Nusinersen mit nur 52 Prozent.

Dieser indirekte Vergleich ist akzeptabel und valide. In unserer Stellungnahme haben wir den Kritikpunkt des IQWiG zur Vergleichbarkeit der Studienpopulation aufgenommen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den dramatischen Effekt aus der Gesamtpopulation für den kombinierten Endpunkt aus Tod und Beatmung bestätigen. Auch in der motorischen Entwicklung mit Meilensteinen wie Kopfkontrolle und freies Sitzen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Zolgensma gegenüber Nusinersen, ebenso in den Ergebnissen des CHOP-INTEND-Messinstruments. Zudem lassen sich für keinen der Endpunkte Aussagen zuungunsten von Zolgensma ableiten. Dieser historische Vergleich einer Therapie mit Zolgensma gegenüber Nusinersen hat schon Vorteile gezeigt. Darüber hinaus ist die einmalige Applikation von Zolgensma ein spürbarer Nutzen und Vorteil für den Patienten. Statt einer lebenslang und regelmäßig wiederkehrenden Therapie mit intrathekalen Injektionen besteht mit Zolgensma die Möglichkeit der Einmal-Gentherapie.

Sehr geehrte Frau Behring, meine Damen und Herren, danke schön, dass ich diesen Überblick geben durfte. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen allen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich danke für das Eingangsstatement und nutze die Gelegenheit, gleich die erste Frage zu stellen. Es geht in Richtung Kliniker. Von der Gesellschaft für Neuropädiatrie wurde ausgeführt, dass es fast unmöglich ist, präsymptomatische

Patienten von symptomatischen Patienten zu unterscheiden. Sie sagten, die Symptomatik ist derart schleichend, dass man sehr schwer unterscheiden kann, ob es symptomatisch oder noch präsymptomatisch ist. Vielleicht können Sie trotzdem dazu ausführen. Irgendwann muss doch der Arzt tatsächlich die Entscheidung treffen, dass der Patient symptomatisch ist. Wie machen Sie das in der Praxis, wenn das so schwer zu unterscheiden ist? Oder treffen Sie diese Entscheidung gar nicht? – Wer mag dazu etwas sagen? – Herr Kirschner, Sie melden sich.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Durch das Neugeborenencreening hat sich etwas geändert. Vorher war es so, dass Kinder vom niedergelassenen Kinderarzt gesehen werden, vielleicht eine gewisse Minderbeweglichkeit auffällt, aber man zunächst noch abwartet, weil es unspezifisch und nicht eindeutig pathologisch ist. Um ein Beispiel zu nennen: Wenn man bei einem Säugling keine Muskeleigenreflexe auslösen kann, ist es auffällig, aber es gibt Säuglinge, die keine SMA haben, bei denen man keine Reflexe auslösen kann. Durch das Neugeborenencreening hat es sich dahin gehend geändert, dass wir Säuglinge sehen, bei denen wir schon wissen: Die Diagnose ist, genetisch gesichert, eine SMA. – Wenn wir dann, um bei diesem Beispiel zu bleiben, keine Muskeleigenreflexe auslösen können, sagen wir: Klar, das ist ein Symptom der spinalen Muskelatrophie. – Das ist jetzt nur ein Beispiel für den Übergang von „Ein Säugling bewegt sich wenig“ bis hin zu „Er bewegt sich so wenig, dass ich denke, der Säugling hat eine Krankheit“, wenn ich die Diagnose nicht a priori kenne. Das ist ein fließender Übergang von ersten Auffälligkeiten, die vielleicht noch innerhalb auch normal entwickelter Kinder zu beobachten sind, bis hin zu einem so deutlichen Krankheitsbild, dass man eindeutig sagt, das weicht sicher von dem normalen Entwicklungsspektrum ab. Das führt einfach dazu, dass in verschiedenen Projekten „symptomatisch“, „präsymptomatisch“ als Einschlusskriterien für Studien definiert wurden, wir im klinischen Alltag aber nicht eine eindeutige Definition haben. Man kann CHOP-INTEND nehmen, man kann Muskeleigenreflexe nehmen, man kann die Neurophysiologie nehmen. Aber es gibt keinen Grenzwert, dass man ganz klar sagen kann: Diese Kinder sind symptomatisch, und jene Kinder sind präsymptomatisch. – Die anderen können sicher ergänzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Es meldet sich Frau Schara-Schmidt

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Um das aufzulösen: Wir meinen präsymptomatisch vs. frühsymptomatisch. Wir sprechen nicht über die Kinder, die dann mit zwei Jahren kommen, sondern es geht wirklich um Wochen, wenige Wochen. Präsymptomatisch vs. frühsymptomatisch ist etwas, was jetzt tatsächlich schleichender ist und was man eher sieht, wenn man die Diagnose schon hat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Hahn, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Hahn (Universität Gießen): Eine kleine Ergänzung. Man muss auch sehen, ein Kind kann präsymptomatisch im Alter von vier Wochen sein, und wenn man es eine Woche später wieder sieht, also mit fünf Wochen, dann kann es gut sein, dass man sagt, klinisch hat das Kind möglicherweise eine SMA. Auch dies kommt dazu. Es kann sich sehr rasch entwickeln und sich sehr schnell ändern. Beim Screening ist das Kind asymptomatisch, zwei Wochen später, bei Studienbeginn, ist es vielleicht schon symptomatisch.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Die erste Frage kommt von Herrn Kaiser vom IQWiG.

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe genau auf diesen Punkt. Die Frage für mich ist, wo konkret die Schwierigkeit besteht und wie man, auch in Verbindung mit dem Neugeborenencreening, damit umgeht. Ich kann aus Ihrer Stellungnahme, Herr Kirschner und Frau Schara-Schmidt, sehr gut nachvollziehen, dass es jetzt Situationen geben wird, wo aufgrund des Neugeborenencreenings eine genetische Diagnose gestellt wird und man – ich sage das jetzt einfach einmal so – ein subklinisches Bild oder ein unspezifisches klinisches Bild hat. So hatten Sie das jetzt auch beschrieben. Im Nachgang ordnet man eigentlich das Symptom, das man gesehen hat, das aber ohne ein Neugeborenencreening nicht zwingend zu einem genetischen

Test geführt hätte, zumindest nicht sofort, dann dieser Erkrankung zu, weil man eben die genetische Bestätigung der Diagnose hat. Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass „präsymptomatisch“ in Zeiten eines Neugeborenen Screenings nicht mehr bedeuten kann: genetische Diagnose ohne jegliche Auffälligkeit. Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass diese subklinischen Fälle drin sind. Sie haben die Situation gerade als Kontinuum beschrieben und gesagt, es gibt jetzt keinen einheitlichen Standard. Den könnte man natürlich definieren oder müsste man vielleicht auch definieren, um das abzugrenzen. Das wird auch in Studien gemacht. So kann man es natürlich auch für ein Register machen. Es wird also Situationen geben, wo ein Schwellenwert überschritten ist, wo Sie in einer früheren Situation ohne ein Neugeborenen Screening eindeutig einen genetischen Test gemacht hätten. Diese Situation haben Sie gehabt, bevor es das Neugeborenen Screening gegeben hat. Insofern gibt es, glaube ich, auch in Zeiten des Neugeborenen Screenings schon beide Situationen, nämlich den – ich nenne ihn noch einmal so – subklinischen Zustand – wobei mir klar ist, es geht auch um etwas anderes, nämlich um kleinere unspezifische Symptome, die man erst später zuordnet – und den eindeutigen Zustand ohne genetische Diagnose, wo eigentlich nur die genetische Diagnostik das bestätigt, was man aufgrund des klinischen Bildes sowieso schon vermutet. Diese beiden Situationen haben wir offensichtlich.

Für eine Vergleichbarkeit von Daten, präsymptomatisch, symptomatisch, kann ich sehr gut nachvollziehen, dass man diese unspezifische Symptomatik, die ich als ersten Teil beschrieben habe – mit der Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenen Screenings – trotzdem als präsymptomatisch bezeichnet, obwohl es eine unspezifische Symptomatik gibt, die man im Nachgang zuordnet. Es ist aber wichtig, dass es, wenn man schon eine sehr starke Symptomatik hat, ohne dass man schon die genetische Diagnostik hat, und eigentlich das klinische Bild die Diagnose schon sehr wahrscheinlich macht – so will ich es einmal benennen – , eine andere Risikokonstellation ist. Um diese Patientinnen und Patienten, diese Kinder, nicht in einen Topf zu werfen, ist es wichtig, das zu trennen, also den Begriff „präsymptomatisch“ um vorhandene unspezifische Symptome zu erweitern, ihn aber nicht komplett aufzumachen, indem man sagt, alles, was im Neugeborenen Screening ist, ist praktisch präsymptomatisch. Das wäre für eine Vergleichbarkeit von Daten ein ganz großes Problem.

Einen letzten Punkt. Dafür gibt es zum Beispiel in Studien, vielleicht auch in Registern, wo diese Trennung gemacht wird, entsprechende Anweisungen, Ausfüllhilfen, Diagnosehilfen. Dass das in der einen Situation einmal grau nach links und einmal grau nach rechts geht, ja, damit muss man in verschiedenen Situationen des Lebens umgehen. Es ist aber wichtig, die konzeptionelle Trennung beizubehalten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Was eben klar wurde, ist, dass man verschiedene Risikogruppen voneinander unterscheiden möchte. Sie gehen da sehr klinisch heran. Sie wollen genau definieren, ob der Patient oder die Patientin symptomatisch ist oder nicht. – War das nachvollziehbar, oder haben Sie dazu eine Position? – Frau Schara-Schmidt, bitte.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Ich kann das nur ergänzen, weil wir als Pilotklinik im Neugeborenen Screening seit über zwei Jahren aktiv sind und das in der Praxis auch sehen. Ich kann Ihnen sagen, dass das Kind, das im Neugeborenen Screening am Tag drei die Untersuchung hat, durchaus auch gar keine Symptome bis hin zu schon Symptomen hat, denn die Kinder sind oft schon im Mutterleib auffällig. Auch das kommt erschwerend hinzu. Ich denke, man muss das trennen, weil es auch für die Prognose und die Wirksamkeit eine Rolle spielt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Kirschner.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich kann gut nachvollziehen, Herr Kaiser, was Sie sagen. Wir müssten wirklich schauen, wenn wir das unterscheiden wollen, dass wir klare Kriterien haben, die klinisch eindeutig sind. Ich denke jetzt nur laut: zum Beispiel keine Bewegung gegen die Schwerkraft, also kann die Beine nicht von der Unterlage heben. So etwas zum Beispiel, was ein eindeutiges Symptom ist. Im Moment ist das Problem, dass man die Diagnose weiß, das

Kind anschaut und dann denkt, die Bewegungen sind schon reduziert, das passt zu der Diagnose, und dann der eine Arzt das vielleicht symptomatisch nennt, und der andere sagt, na ja, das ist nicht eindeutig, es ist präsymptomatisch. Da müssten wir noch einmal überlegen, wie man das abgrenzt. Ich sehe schon, dass die Neugeborenen, die – beim Screening oder der Erstvorstellung – eindeutig von der Erkrankung deutlich betroffen sind, natürlich eine andere Prognose haben. Das ist uns schon bewusst. Aber Patienten, die vorher quasi noch keine Diagnose hatten, plötzlich als symptomatisch einzustufen, ist halt auch nicht optimal.

Herr Prof. Dr. Hahn (Universität Gießen): Ich teile Ihre Meinung, dass es sinnvoll ist, präsymptomatisch und symptomatisch zu unterscheiden, wenn es möglich ist. Was Professor Kirschner sagte, wäre vielleicht unsere Aufgabe, zu versuchen, klinische und auch paraklinische Merkmale zu definieren, die die symptomatischen Patienten definieren. Es kann uns gelingen, also zu sagen, dieses Kind ist symptomatisch, ja oder nein. Das wird noch relativ einfach sein. Bei den präsymptomatischen Patienten ist es einfach systemimmanent, dass man ein paar Patienten als präsymptomatisch werten wird, die dann aber in Wirklichkeit symptomatisch sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Das hat auch hier zur Erleuchtung beigetragen. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Experten, auch wenn es jetzt nicht die erste Anhörung zu Zolgensma ist. Trotzdem die Frage: Welche SMA-Patienten werden derzeit mit Zolgensma behandelt? Das wäre meine erste Frage.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Mag jemand etwas dazu sagen, welche SMA-Patienten, welche Typen? Bis wohin gehen Sie? – Herr Kirschner, bitte.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Es ist eine komplexe, individuelle Therapieentscheidung. Um bei Patienten im Neugeborenen Screening anzufangen: Im Prinzip stehen im Moment zwei zugelassene Therapien zur Verfügung, was dann individuell mit den betroffenen Familien besprochen wird, mit den Vor- und Nachteilen – wir haben es schon gehört –: eine einmalige Therapie, eine Dauertherapie, unterschiedliches Risikoprofil der Behandlungen, unterschiedliche Belastungen, die damit verbunden sind, kurzfristig und langfristig. Tendenziell werden, glaube ich, vom Neugeborenen Screening im Moment mehr Patienten, wenn es mit den Kostenzusagen und diesen Dingen klappt, was auch nicht immer einfach ist, vielleicht mit der Gentherapie behandelt. Aber genaue Zahlen haben wir dazu nicht. Je älter die Patienten werden, desto mehr steigt das Körpergewicht und desto eher ist die Dosis der Gentherapie auch in einem Bereich, wo es weniger klinische Erfahrungen gibt und sich deswegen die Nutzen-Risiko-Abwägung in der individuellen Entscheidung verschiebt, ich würde sagen, in Richtung der alternativen Therapien, die neben Nusinersen auch Risdiplam einschließen. Es gibt jetzt keinen Konsens der Fachgesellschaft, Standard ist diese Therapie für diese Patientengruppe und jene Therapie für jene Patientengruppe. Vielmehr gibt es eine unterschiedliche Nutzen-Risiko-Bewertung der einzelnen Medikamente in verschiedenen Patientengruppen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Niemann, beantwortet das Ihre Frage? Sollte das nicht der Fall sein, müssten Sie noch mehr Hintergrund erläutern.

Herr Dr. Niemann: Nein, das ist völlig ausreichend. Vielen Dank für diese Antwort.

Meine zweite Frage an die klinischen Experten ist: Wie sind Ihre Erfahrungen mit Patienten, die nach der Gentherapie mit Zolgensma eine Therapie mit Nusinersen oder jetzt auch Risdiplam begonnen haben, und aus welchen Gründen erfolgte die zusätzliche Therapie, wenn sie denn erfolgte, und wie oft kommt so etwas schätzungsweise vor? Sind das Einzelfälle? Können Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer mag sich dazu äußern, insbesondere zum Switch der Patienten? – Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Dr. Hahn (Universität Gießen): Eigentlich ist das von klinischer Seite nicht vorgesehen. Es gibt keine Studien zur Wertigkeit oder Effektivität einer Doppelbehandlung. Zumindest bei mir, in unserer Betreuung, ist kein Patient, der eine solche Therapie bekommt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Schara-Schmidt, bitte.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Ich kann das nur so ergänzen. Wir haben Kinder im Neugeborenen-Screening mit Zolgensma behandelt, und die sind nicht geswitcht und auch nicht ergänzt. Auch nicht andersherum, mit Spinraza behandelt und dann geswitcht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Kirschner, mögen Sie noch ergänzen?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Ich kann das nur bestätigen. Theoretisch würde eine weitere Therapie infrage kommen, wenn sich ein Patient nach der Gentherapie verschlechtert, wo man also wirklich das Gefühl hat, die Therapie wirkt nicht mehr. Mir ist jetzt aber kein Fall bekannt, wo das so war und dann eine andere Therapie zusätzlich gegeben wurde nach Zolgensma.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Niemann, beantwortet das Ihre Frage, oder ist noch etwas offen?

Herr Dr. Niemann: Nein, das beantwortet meine Frage. Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe Nachfragen zu den nachgelieferten Daten, die Sie jetzt zu der Fragestellung eines Vergleichs von Onasemnogen mit Nusinersen gemacht haben. Sie haben dabei den Punkt der Effektmodifikation durch die Krankheitsdauer aufgegriffen, was man bei Nusinersen sehr stark sieht und was eben auch zeigt, dass, wenn man Äpfel mit Birnen vergleicht, es eben keinen dramatischen Effekt gibt, einmal abgesehen davon, dass wir nach wie vor noch das Problem unterschiedlicher Einschlusskriterien haben; ich komme gleich noch einmal dazu mit einer Frage an die Firma Biogen. Was Sie hier gemacht haben: Sie haben versucht, diesen Punkt auch mit den Onasemnogen-Daten zu adressieren. Dabei fallen zwei, drei Dinge auf. Der eine Punkt ist: Sie haben die Studie START nicht einbezogen. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, Sie haben das deswegen nicht gemacht, weil Sie keine Daten zum Alter bei Symptombeginn hatten. Diese Daten finden Sie sowohl in Ihrem eigenen Dossier als auch in unserer Bewertung, und Sie finden Sie auch als Einzeldarstellung pro Patient in Ihrem eigenen Studienbericht. Mich wundert also, warum Sie das sagen. Der zweite Punkt ist: Sie haben hier eine andere Operationalisierung genommen, nämlich Einverständniserklärung statt Screening. Sie beschreiben das als Annäherung zum Screening. Wenn ich mir Ihre Studienberichte anschau, so haben Sie konkrete Daten zum Screening für alle Patienten. Mir ist also unklar, warum Sie das gemacht haben.

Davon abgesehen haben Sie hier aber einen potenziell relativ großen Fehler dadurch, dass Sie ganz offensichtlich eine erheblich unterschiedliche Latenzzeit zwischen Screening respektive Einverständniserklärung und erster Dosis haben, während es bei Nusinersen – das sieht man aus den Daten, da liegen beide Informationen zu den Studien vor – im Mittel etwa zwei Wochen sind, scheint das hier so zu sein – leider haben Sie konkrete Daten jetzt nicht vorgelegt –, dass das deutlich länger ist, vermutlich fünf bis sechs Wochen im Mittel, und zwar deswegen, weil, wenn Sie den Trennwert der zwölf Wochen auf die erste Dosis beziehen, Sie dann nur ungefähr 40 Prozent der Patienten aus den Studien abgrenzen, die weniger als zwölf Wochen Latenzzeit haben. Wenn Sie jetzt auf die Einverständniserklärung gehen, haben sie plötzlich nahezu 90 Prozent, obwohl das mittlere Alter bzw. die Dauer zwischen Symptombeginn und erster Dosis etwa 18 Wochen beträgt, also sechs Wochen darüberliegt. Was bedeutet das konkret?

Nachfrage: Warum haben Sie die START-Daten nicht drin? Zweitens: Warum haben Sie die Screeningdaten nicht drin? Drittens: Was sind die Patientencharakteristika für die jetzt von Ihnen dargestellte Population? Ich habe vielleicht auch noch eine Nebenbemerkung dazu. Da

sich in Ihren Daten gar keine Effektmodifikation für Onasemnogen für dieses Merkmal gezeigt hat, ist es eigentlich gar nicht erforderlich, solche Analysen zu machen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Wie gewohnt, eine ganze Reihe von Fragen von Ihnen, Herr Kaiser. Vielleicht erst einmal dazu: Wir haben diesen Punkt natürlich aufgegriffen, und wenn das bei Nusinersen eine Rolle spielt, dann gehen wir davon aus, dass Sie dann auch die Vergleiche zu den entsprechenden Patienten für Zolgensma sehen möchten. Es macht auch Sinn, dass man die gleichen Patientenpopulationen vergleicht. Wir weisen auch immer darauf hin, dass die Patientenpopulationen möglichst gleich sein sollen.

Auf der einen Seite – erste Frage – haben wir die START-Studie. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, wo Sie die Daten gefunden haben wollen, das heißt, mir einfach einmal sagen, wo genau Sie die Daten gefunden haben, die wir da nicht so sehen. Wir haben die START-Studie in der Tat nicht eingeschlossen, weil das explizite Datum für das erste Symptom in der Studie nicht erhoben wurde. Vielleicht können Sie uns da gleich noch erhellen.

Zum Punkt Screening und Einverständnis. Da ist es so, die Daten, die vorliegen oder die zumindest mir vorliegen, sind genau die Daten für die Einverständniserklärung. Deswegen haben wir das als Annäherung verwendet. Wir sehen hier nicht die 90 Prozent, sondern 47 von 66, also ungefähr zwei Drittel der Patienten, die eine Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen haben. Wenn wir da die Populationen vergleichen, sehen wir ein Hazard Ratio für diesen kombinierten Endpunkt von 0,09. In der Gesamtpopulation sind wir, wenn man die Daten vergleicht, bei einem Hazard Ratio von 0,08. Das heißt, die Daten sind extrem konsistent. Natürlich können wir jetzt noch andere Analysen machen, um da noch andere Populationen zu vergleichen. Ich würde einmal davon ausgehen, dass da nicht arg unterschiedliche Ergebnisse herauskommen. Wir haben die Analysen immer pro Studie im Modul 4 dargestellt, um auch da noch gewisse Variabilität hineinzubringen. Auch da sehen wir extrem konsistente Ergebnisse. Überall sehen wir diesen dramatischen Effekt, nicht zwangsläufig signifikant – das hängt auch immer vom Stichprobenumfang ab –, aber wir sehen da keine großen Unterschiede, weswegen jetzt zusätzliche Analysen interessant wären. Sie würden aber, glaube ich, nicht zu einem wirklich anderen Ergebnis führen.

Die Patientencharakteristika für die Population der 47 Patienten, die eine Krankheitsdauer von ≤ 12 Wochen haben, können wir natürlich nachliefern. Die haben wir bisher noch nicht in der Stellungnahme drin, das ist richtig.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. Ich habe mehrere Nachfragen dazu bzw. einen Hinweis. Wie gesagt, im Studienbericht – der liegt mir vor, der liegt auch Ihnen vor – sind sogar für die START-Studie für alle Patienten Narratives drin. Die haben Sie sogar uns übermittelt. Da stehen eindeutige Daten drin. Ich weiß nicht, warum Ihnen diese Information nicht vorgelegen hat. Es ist der Studienbericht zur START-Studie. Wenn ich es kurz ergänzen darf, Herr Schwenke: Sie haben selber im Dossier eine Analyse zum Alter bei Symptombeginn gemacht. Da mussten Sie die Daten ja haben, sonst hätte ich damit ein Problem. Übrigens stehen da genaue Daten drin und nicht ein ungefähres Datum – ein genaues Datum. Das haben Sie offensichtlich entweder übersehen oder nicht darauf zugegriffen.

Kurz zu den 90 Prozent. Sie dürfen diese 47 Patienten natürlich nicht auf die Gesamtheit mit der START-Studie beziehen, sondern nur auf die Studie, die Sie auch eingeschlossen haben, und das waren 57 Patienten. Da befinden Sie sich in einer anderen Situation, also bei den etwa 90 Prozent, die ich eben erwähnt habe.

Es ist mitnichten so, dass Sie die gleichen Effekte sehen. Sie sehen hier eine deutlich erhöhte Unsicherheit in den Daten. Ein Fall weniger, ein Fall mehr – genau das passiert bei der Beatmung – macht hier möglicherweise einen Unterschied, den Sie hervorheben. Also, es macht einen Unterschied, und den heben Sie hervor – um es einmal so zu formulieren.

Vielleicht aber noch kurz zu den Charakteristika. Mir geht es jetzt weniger darum, dass Sie das jetzt nachreichen, sondern meine Frage war: Wie war das mittlere Alter bei der ersten Dosis in der von Ihnen gebildeten Teilpopulation der 47 Patienten über diese beiden Studien? Weil – das war meine Frage – es hier einen Hinweis darauf gibt, dass Sie sich mit dieser Art und Weise der Teilpopulationsbildung nicht Nusinersen annähern – Sie haben eben selber von ähnlichen Populationen gesprochen –, und weil Sie ganz offensichtlich eine erheblich längere Latenzzeit zwischen Einverständniserklärung und erster Dosis haben, als die Latenzzeit bei Nusinersen zwischen Screening und erster Dosis beträgt. Dort beträgt sie zwei Wochen, ich vermute, wegen des Verhältnisses 40: 90 Prozent, während sie in Ihren Studien – anders wären die Daten gar nicht zu erklären, die Sie vorgelegt haben – etwa fünf bis sechs Wochen beträgt. Es ist ein ganz großer Unterschied, der natürlich genau in dieser Population, wo es um Treffgenauigkeit geht, ganz entscheidend ist. Deswegen noch einmal die Frage: Mittleres Alter in der von Ihnen gebildeten Population?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann man das ausrechnen? – Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Novartis): Natürlich kann man das ausrechnen. Das habe ich jetzt nicht vorliegen. Das heißt, das müssten wir in der Tat berechnen. Offensichtlich ist die Frage, ob diese 47 Patienten die richtigen sind. Wir denken, schon; Herr Kaiser denkt, nicht. Da kommen wir wahrscheinlich auch nicht zu einem Konsens. Wie gesagt, natürlich können wir noch andere Analysen rechnen. Ich denke aber, die Hauptfrage ist: Wie sind die Effekte insgesamt? Können wir unter der Berücksichtigung, dass wir hier eben nicht patientenindividuelle Daten für die Gegenseite zur Verfügung haben, das abfangen, was für eine Confounder-Adjustierung nötig wäre, wie es eventuell Herr Kaiser im Sinn hatte? Ich weiß es nicht. Das können wir hier eben nicht leisten, weil wir auf der anderen Seite die patientenindividuellen Daten nicht haben. Das heißt, wir müssen auf den indirekten Vergleich – auf den historischen Vergleich, um es einmal so zu nennen –, auf die beiden Studienpopulationen schauen. Da haben wir eingeschränkte Daten für Nusinersen; das wissen Sie auch. Wir haben versucht, auf der einen Seite die Populationen zu vergleichen, auf der einen Seite auf der Gesamtpopulation, zusätzlich auf Studienebene, das heißt, die einzelnen Studien gegen die Nusinersen-Studien zu vergleichen, um da zu schauen, ob es konsistente Effekte gibt. Plus: Wir haben jetzt in der Stellungnahme diese Analysen noch nachgereicht, um einfach die Bandbreite aufzuzeigen. Die Bandbreite ist relativ eng beieinander, muss man insgesamt sagen. Das heißt, wir sehen überall diesen dramatischen Effekt auch zum 1-Prozent-Niveau, was für dramatische Effekte auch notwendig ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht bleiben wir erst einmal bei den 47 Patienten. Wir bräuchten das Alter bei der ersten Dosis. – Aber die Rückfrage an Biogen. Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit das nicht falsch hängenbleibt: Es geht hier nicht um Meinungen, Sie meinen und ich meine, sondern Sie behaupten, die START-Studie hätte die Daten nicht. Ich weise Ihnen nach, Sie haben diese Daten, und ich habe Sie gefragt, warum Sie das nicht haben. Also, in den Studienbericht können Sie schauen, da steht alles drin.

Meine Frage an Biogen ist aber folgende: Herr Schwenke hat gerade völlig zu Recht darauf aufmerksam gemacht, dass individuelle Patientendaten nicht vorliegen. Das ist jetzt auch noch, ich sage einmal, jenseits Confounder-Adjustierung. Da muss man sich auch fragen, bei welchen Studiengrößen was geht und was nicht. Wir haben aber die Situation, dass auch mit dieser nachgereichten Analyse der Firma Novartis ein Grundproblem der Einschlusskriterien bestehen bleibt, nämlich dass hier in den Onasemnogen-Studien invasiv beatmete Patientinnen und Patienten bzw. auch nicht invasive mit einer bestimmten Beatmungsdauer explizit ausgeschlossen worden sind, diese aber in den Nusinersen-Studien nicht explizit ausgeschlossen worden sind. Wenn man sich einmal die Daten zum Gesamtüberleben in den verglichenen Populationen anschaut, also wenn man einmal auf die Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen bei Nusinersen geht, sieht man hier zum Gesamtüberleben nicht wirklich einen Nachweis irgendeines Effekts. Sie haben hier ein riesiges Konfidenzintervall, das eben auch

eine zweifach erhöhte Sterblichkeit einschließt, weil Sie praktisch gar keine Ereignisse, aber auch nicht unter Nusinersen, haben. Das heißt, das, woraus Sie hier jetzt einen dramatischen Defekt postulieren, der so anhand der entsprechenden Grenzen nicht sichtbar ist – man muss sich auch die Konfidenzintervallgrenzen anschauen –, bezieht sich auf die Beatmung. Dass Sie das dann in einem kombinierten Endpunkt auch sagen, na gut. Also: Es bezieht sich auf die Beatmung.

Meine konkrete Frage an die Firma Biogen ist: Es sind nur drei Patienten in dieser Subgruppe verstorben, und drei Patienten haben eine dauerhafte Beatmung bekommen. Wie viele dieser Patientinnen und Patienten hatten vor Studieneinschluss bereits eine nicht invasive Beatmung oder eine invasive Beatmung oder eine Tracheostomie? Weil: Die müssten Sie im Grunde genommen aus der Population von Nusinersen herausnehmen, um bezüglich dieses Kriteriums – Herr Schwenke hat darauf hingewiesen, man sollte versuchen, hier vergleichbare Populationen zu bekommen – für Nusinersen vergleichbare Daten zu bekommen. Wenn in dieser Situation bei diesen zweimal drei Patienten das jeweils keine mit vorheriger Beatmung waren, dann ist der Fehler nicht besonders groß, weil bei denen einfach keine Ereignisse aufgetreten sind. Das Bild allerdings des frühen Ereignisses bei diesen drei Patienten unter Nusinersen macht es sehr wahrscheinlich oder lässt es zumindest vermuten, dass es genau solche Patientinnen und Patienten waren. Also Frage an die Firma Biogen: Wie viele dieser jeweils drei Verstorbenen, drei Beatmeten hatten vor Studienbeginn bereits eine nicht invasive oder invasive Beatmung oder eine Tracheostomie?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann jemand von der Firma Biogen diese Frage zu den sechs Patienten beantworten, Status der Beatmung? – Ich sehe Frau Gleißner. Bitte.

Frau Gleißner (Biogen): Ich würde diese Frage gerne beantworten. Ich muss dazu allerdings in dem Studienbericht nachschauen. Ich würde mir da ein bisschen Zeit erbitten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wir werden diese Frage nicht vergessen. Bis um 13 Uhr haben wir Zeit. Bis dann werden wir es hoffentlich beantwortet bekommen.

Frau Gleißner (Biogen): Ich schaue gleich nach.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann würde ich mit der Fragerunde weitergehen. Oder gibt es eine zweite Frage, die Frau Gleißner gleich mit nachschauen muss, Herr Kaiser?

Herr Dr. Kaiser: Von uns nicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Alles klar. – Dann Frau Boldt von der DKG, bitte.

Frau Dr. Boldt: Ich hatte eigentlich eine Rückfrage zu der Einordnung alternativer Medikamente. Da Herr Kirschner Risdiplam erwähnt hatte, wollte ich da noch einmal nachfragen, wie das eingeordnet wird, als Alternative oder als Add-on. Können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Kirschner, Sie sind direkt angesprochen. Mögen Sie gleich antworten?

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Die Markteinführung von Risdiplam ist gerade erfolgt. Es gibt keine direkt vergleichenden Studien, wie wir wissen. Von daher gibt es auch keine Empfehlungen, dass eine Therapie evidenzbasiert besser ist als eine andere Therapie. Für die von Ihnen angesprochene Kombinationstherapie – das hat Herr Hahn in Bezug auf die Gentherapie schon angesprochen – gibt es eigentlich keine Evidenz, also dafür, dass eine Kombination von zwei Medikamenten einer Einzeltherapie überlegen ist, sodass das in der Routine meines Wissens nicht oder nur in ganz besonderen Ausnahmefällen, die mir persönlich nicht bekannt sind, durchgeführt wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Professor Schara-Schmidt, bitte.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Man kann noch ergänzen, dass für Kinder, die im Neugeborenenenscreening präsymptomatisch diagnostiziert werden, das noch nicht zur

Verfügung steht, weil man es erst ab dem Alter von zwei Monaten genehmigen kann. Da gibt es diesen Einsatz im Moment nicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Boldt, ausreichend?

Frau Dr. Boldt: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann haben wir Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich weiß gar nicht, ob meine Fragen an dieser Stelle noch Sinn machen. Viele Sachen sind jetzt einfach da. Eine Frage noch einmal an Novartis: Können durch die Sensitivitätsanalysen, die Sie eingereicht haben, Probleme, die Herr Kaiser angemerkt hat, aufgelöst werden? Dann ging es um die Differenz zwischen Screening und erster Dosis oder einmaliger Dosis. Dies möchte ich die Experten fragen. Es geht um den Unterschied zwischen zwei vs. fünf bis sechs Wochen. Ist das etwas, was Sie aus der Realität kennen und was vielleicht unterschiedliche Probleme hat? Kann man eine solche Differenz aus Ihrer Perspektive für die Bewertung heranziehen, oder ist es durchaus normal? Ich weiß nicht, ob man diese Frage beantworten kann. Meine Ursprungsfrage hat sich, glaube ich, erledigt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht noch einmal zu dem Gap zwischen Diagnosestellung und Einverständniserklärung bis zur ersten Dosis. Gibt es da einen Unterschied zwischen Nusinersen und Zolgensma in der klinischen Praxis? – Frau Professor Schara-Schmidt, bitte.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Im Moment sind das Abläufe, die den Unterschied machen. Das ist sicherlich zu optimieren. Wir kennen alle Nusinersen länger. Es ist sofort einzusetzen. Bei Zolgensma muss man jetzt noch eine Zulassung durch die Krankenkassen erbitten und vielleicht auch noch den MDK dazwischenschalten. Das sind alles Abläufe, die noch Zeit brauchen. Aber wir sind dabei, sie zu minimieren. Im Moment ist das so in der Praxis tatsächlich ein Unterschied. Aber ich glaube, das sollte nicht so bleiben, gerade für die ganz jungen Kinder.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Ich sehe auch keinen großen Widerstand bei den anderen Klinikern. – Frau Teupen, hat das Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, ich hoffe es. Ich habe Herrn Kaiser jetzt so verstanden, dass es genau umgekehrt wäre, oder? Nein, es war andersherum.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Zolgensma sechs Wochen und Nusinersen – –

Frau Teupen: Okay, dann war die Antwort genau richtig.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Jedenfalls klingt das plausibel. – Frau Müller, Sie haben eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich wollte an das anknüpfen, was Frau Boldt gefragt hat: den Stellenwert der unterschiedlichen Therapiealternativen in der Praxis im Moment, sowohl Zolgensma als auch Nusinersen als auch Risdiplam. Sie hatten – ich glaube, es war Herr Kirschner, ich weiß es nicht mehr – gesagt, dass Sie tendenziell eher die Gentherapie vorgeben würden und bei älteren Patienten eher Nusinersen geben. Dies überrascht mich, weil gerade bei Nusinersen in der ENDEAR-Studie gezeigt wurde, dass es besser wirkt und die Effektivität besser ist, je früher nach Symptombeginn behandelt wird.

Ansonsten hatten Sie gesagt, es gibt keine direkten Vergleiche. Das ist auch klar. Deshalb haben wir diese Probleme. Aber nach welchen Kriterien gehen Sie in der Praxis vor, jetzt nicht nach Typ, sondern nach Alter, Dauer seit Symptombeginn? Und spielt die Applikationsweise für Ihre Entscheidung eine Rolle?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Hahn, Sie hatten sich ein wenig gerührt.

Herr Prof. Dr. Hahn (Universität Gießen): Das ist – Professor Kirschner hat es schon angedeutet – tatsächlich eine sehr komplexe Frage, und sie ist nur schwer zu beantworten.

Für Zolgensma liegen Sicherheitsdaten nur für bis 12, 13, 14 kg vor. Das heißt, die Gabe limitiert sich dann zumindest in Deutschland auf diese Patientengruppe. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt. Wenn wir im Moment frühsymptomatische Patienten mit einer SMA1 diagnostizieren, dann klären wir die Eltern über die Therapiealternativen auf, die es gibt. Zumindest bei uns ist das so, aber das wird sich auch bei den anderen Experten bestätigen. Dies führt dazu, dass viele der Eltern zu Zolgensma votieren, also für die Gensatztherapie, denn die Eltern „lockt“ natürlich die einmalige Gabe des Medikaments. Das ist so das Wesentliche. Wir Kliniker sehen es eigentlich auch so, dass wir im Moment keine Daten haben, die besagen, das eine ist besser als das andere. Deswegen führen wir halt eine offene Beratung über die drei Therapiemöglichkeiten durch.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Ich sehe gerade, die anderen Kliniker nicken. Es hat aber eine Reihe von Fragen ausgelöst. Frau Goldbach.

Frau Goldbach: Wenn ich das richtig verstehe, sagen Sie, von der Wirkweise gibt es keine großen Unterschiede, es gibt keine Belege für unterschiedliche Wirkungen. Dementsprechend entscheiden sich die Eltern überwiegend für die Einmalgabe, weil dadurch der große Vorteil begründet ist, den man offensichtlich hat. Daher noch einmal die Frage: Was würden Sie prozentual innerhalb des ersten Lebensjahres seit Zulassung ungefähr sehen, wie viele Kinder sind denn von Nusinersen auf Zolgensma gewechselt? Nach dem Eindruck unserer Patientenorganisation sehe ich überwiegend die Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren von Nusinersen auf Zolgensma wechseln. Wenn die älter als zwei Jahre sind, dann natürlich nicht mehr so. Da wird es den Eltern dann teilweise auch zu riskant wegen des Gewichts. Aber überwiegend erleben wir schon den Wechsel.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Goldbach, ich glaube, Sie haben den Anfang der Anhörung verpasst. Da hatten wir genau dieses Thema schon einmal besprochen. Aber vielleicht kann man hier die Frage der Patientenvertretung noch einmal beantworten, auch wenn es eine Wiederholung ist. Herr Kirschner, ich spreche Sie jetzt einfach an. Sagen Sie noch einmal, wie viele Patienten Ihrer Meinung nach wechseln.

Herr Prof. Dr. Kirschner (GNP): Wir haben dazu keine genauen Zahlen. Aber es ist tatsächlich so, je jünger die Patienten sind, desto mehr kommt die Therapie mit der Gentherapie infrage, weil es dazu mehr klinische Daten gibt, und – wie Sie selber sagen – je schwerer die Patienten werden, desto mehr gibt es dann Bedenken wegen der höheren Dosis aufgrund des Körpergewichts. Ich denke, beim Neugeborenen screening ist es sicher ein größerer Teil Gentherapie, dann werden es wahrscheinlich etwas weniger, die switchen, weil manche Patienten auch mit ihrer Therapie sehr zufrieden sind und vielleicht Bedenken haben, von etwas Zufriedenem auf etwas Unbekanntes zu wechseln. Es gibt in den ersten beiden Lebensjahren sicher viele Patienten, die diese einmalige Therapie attraktiv finden und deswegen wechseln.

Einen Kommentar vielleicht noch. Vorhin wurde es angesprochen. Der frühe Therapiebeginn wurde für Nusinersen gezeigt. Ich denke, es ist klar, dass für alle drei Therapien der frühe Therapiebeginn wichtig ist und das jetzt nicht für ein Medikament im Vergleich zu einem anderen spricht, vielmehr ist die frühe Therapie bei der SMA uniform, egal mit welcher Therapie. Sie ist das Entscheidende für das Ansprechen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Professor Schara-Schmidt, bitte.

Frau Prof. Dr. Schara-Schmidt (GNP): Ich denke, man muss wirklich in der individuellen Situation sehen, mit welcher Symptomatik das Kind startet, es geht nicht nur um das Alter, sondern auch um die Symptomatik. Dann wird man die Wirksamkeit sehen. Das ist nichts, wo wir vergleichende Daten haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe Nicken von Herrn Professor Hahn. – Herr Niemann, Sie sind noch einmal mit einer Frage dran.

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich habe von einer Studie in Planung zu der Studie ST1ER gelesen, die von Novartis durchgeführt werden soll, intrathekales Onasemnogen-Abeparvovec gegen eine Scheinintervention bei therapienaiven Typ-2-SMA-Patienten. Bin ich da richtig informiert? Planen Sie diese Studie, und wenn ja, warum machen Sie hier keinen aktiven Vergleich?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Das Thema hier ist die Intervention mit Zolgensma intravenös. Sie haben richtig festgestellt, dass da ein intrathekales Administrationsprogramm in Planung ist. Die Information, die in der Öffentlichkeit zugänglich ist, ist eigentlich nicht Thema der Verhandlung heute. Ich kann dazu nur kurz sagen, dass wir ein intrathekales Programm planen und dass das eine sogenannte CEM-kontrollierte Studie sein wird

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Niemann, war das zufriedenstellend, oder brauchen wir noch andere Informationen?

Herr Dr. Niemann: Nein, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Weitere Fragen? – Erst einmal sehe ich keine Fragen. Dann ist vielleicht Frau Gleißner mit den Informationen aus dem Studienbericht zurück. Frau Gleißner, etwas gefunden?

Frau Gleißner (Biogen): Ich konnte die sechs Patienten jetzt auf die Schnelle leider nicht herausziehen, würde die Frage aber gerne mitnehmen und die Informationen gegebenenfalls nachliefern.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Das wäre hilfreich. Wir würden uns freuen, wenn wir das bis Ende der Woche haben könnten. Danke. – Frau Tauscher-Wisniewski, Sie haben noch eine Frage.

Frau Dr. Tauscher-Wisniewski (Novartis): Ich möchte dazu nur noch anmerken, dass die Kriterien in unseren klinischen Studien bezüglich des Basiszustands der Patienten bezüglich Beatmungsunterstützung sehr strikt waren. Da ist durchaus ein Unterschied zu den Studien mit Spinraza zu sehen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Umso wichtiger ist es, zu wissen, was mit diesen sechs Patienten passiert ist oder in welchem Zustand sie waren.

Ich sehe keine weiteren Fragen. Es war eine angeregte Diskussion. Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Herr Harms, Sie haben noch die Möglichkeit, die letzten 50 Minuten zusammenzufassen.

Herr Dr. Harms (Novartis): Vielen Dank, Frau Behring, vielen Dank an Sie alle Anwesenden für die gute Diskussion. Novartis Gene Therapies hat für den Vergleich einer Behandlung mit Zolgensma gegenüber Nusinersen bestverfügbare Evidenz in Form eines direkten Vergleichs einzelner Studienarme vorgelegt. Dieser indirekte Vergleich ist aus unserer Sicht akzeptabel und valide und zeigt im kombinierten Endpunkt Tod oder auch der Beatmung sowie der Einzelkomponenten einen dramatischen Effekt zugunsten von Zolgensma. Die Zahl heißt hier 95 Prozent gegenüber 52 Prozent bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem besteht für die Patienten der spürbare Vorteil einer einmaligen Gentherapie mit Langzeiteffekt. Das erspart den Patienten eine lebenslange intrathekale Therapie. Wir konnten alle eines sehen: In der Gesamtschau zeigt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Zolgensma gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir haben zu danken für Ihre Stellungnahme und für diese Einlassung hier in der Anhörung. Wir werden das weiter erwägen. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Nachmittag.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:53 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-270 Onasemnogen-Abeparvovec

Stand: November 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Onasemnogen-Abeparvovec [spinale Muskelatrophie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"> Nusinersen: Beschluss vom 21. Dezember 2017
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Onasemnogen- Abeparvovec M09AX Zolgensma	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
Nusinersen M09AX07 Spinraza	Behandlung der 5q-assoziiertes spinalen Muskelatrophie

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOPINTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCGRs	magnetically controlled growing rods surgery
MM	motor milestones
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	survival of motor neuron
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *spinale Muskelatrophie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 165 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 – Nusinersen.

Anwendungsgebiet

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nusinersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Für Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich
- b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2: Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich
- c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Wadman RI et al., 2020 [6].

Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.

Fragestellung

To evaluate if drug treatment is able to slow or arrest the disease progression of SMA types II and III, and to assess if such therapy can be given safely.

Methodik

Population:

- Children or adults with SMA types II and III

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo (or sham) treatment, with no restrictions on the route of administration

Endpunkte:

- change in disability score within one year after the onset of treatment, change in muscle strength, ability to stand or walk, change in quality of life, time from the start of treatment until death or full-time ventilation and adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018. In October 2018, we also searched two trials registries to identify unpublished trials.

Qualitätsbewertung der Studien:

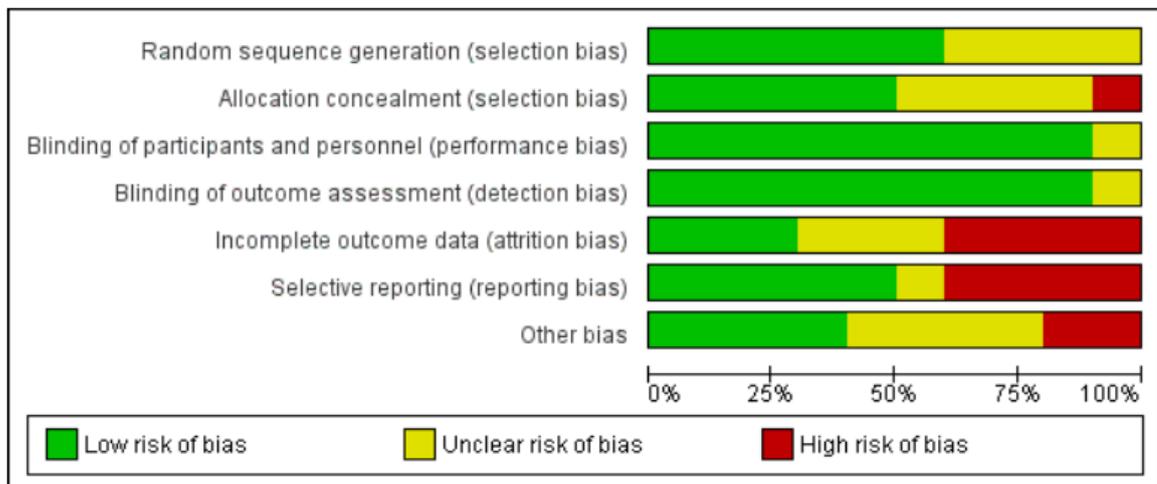
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 randomised, placebo-controlled trials with 717 participants. We added four of the trials at this update
- The trials investigated creatine (55 participants), gabapentin (84 participants), hydroxyurea (57 participants), nusinersen (126 participants), olesoxime (165 participants), phenylbutyrate (107 participants), somatotropin (20 participants), thyrotropin-releasing hormone (TRH) (nine participants), valproic acid (33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (61 participants). Treatment duration was from three to 24 months

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Based on moderate-certainty evidence, intrathecal nusinersen improved motor function (disability) in children with SMA type II, with a 3.7-point improvement in the nusinersen group on the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE; range of possible scores 0 to 66), compared to a 1.9-point decline on the HFMSSE in the sham procedure group ($P < 0.01$; $n = 126$). On all motor function scales used, higher scores indicate better function.
- Based on moderate-certainty evidence from two studies the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - creatine (median change 1 higher, 95% confidence interval (CI) -1 to 2 ; on the Gross Motor Function Measure (GMFM), scale 0 to 264; $n = 40$); and combination therapy with valproic acid and carnitine (mean difference (MD) 0.64 , 95% CI -1.1 to 2.38 ; on the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), scale 0 to 40; $n = 61$).
- Based on low-certainty evidence from other single studies, the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
 - gabapentin (median change 0 in the gabapentin group and -2 in the placebo group on the SMA Functional Rating Scale (SMAFRS), scale 0 to 50; $n = 66$); hydroxyurea (MD -1.88 , 95% CI -3.89 to 0.13 on the GMFM, scale 0 to 264; $n = 57$), phenylbutyrate (MD -0.13 , 95% CI -0.84 to 0.58 on the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) scale 0 to 40; $n = 90$) and monotherapy of valproic acid (MD 0.06 , 95% CI -1.32 to 1.44 on SMAFRS, scale 0 to 50; $n = 31$).
- Very low-certainty evidence suggested that the following interventions had little or no effect on motor function:
 - olesoxime (MD 2 , 95% -0.25 to 4.25 on the Motor Function Measure (MFM) D1 + D2, scale 0 to 75; $n = 160$) and somatotropin (median change at 3 months 0.25 higher, 95% CI -1 to 2.5 on the HFMSSE, scale 0 to 66; $n = 19$). One small TRH trial did not report effects on motor function and the certainty of evidence for other outcomes from this trial were low or very low.

Fazit der Autoren

Nusinersen improves motor function in SMA type II, based on moderate-certainty evidence.

Creatine, gabapentin, hydroxyurea, phenylbutyrate, valproic acid and the combination of valproic acid and ALC probably have no clinically important effect on motor function in SMA types II or III (or both) based on low-certainty evidence, and olesoxime and somatropin may also have little to no clinically important effect but evidence was of very low-certainty. One trial of TRH did not measure motor function.

Wadman RI et al., 2019 [5].

Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of any drug therapy designed to slow or arrest progression of spinal muscular atrophy (SMA) type I.

Methodik

Population:

- Children with SMA type I

Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo, with no restrictions on the route of administration.

Endpunkte:

- age at death or full-time ventilation, acquisition of motor milestones, i.e. head control, rolling, sitting or standing, motor milestone response on disability scores within one year after the onset of treatment, and adverse events and serious adverse events attributable to treatment during the trial period

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs: one trial of intrathecal nusinersen in comparison to a sham (control) procedure in 121 randomised infants with SMA type I, which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Finkel 2017 (ENDEAR)	+	+	+	+	+	+	?
Russman 2003	-	?	?	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- The RCT of intrathecally-injected nusinersen was stopped early for efficacy (based on a predefined Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) response). At the interim analyses after 183 days of treatment, 41% (21/51) of nusinersen-treated infants showed a predefined improvement on HINE-2, compared to 0% (0/27) of participants in the control group. This trial was largely at low risk of bias.
- Final analyses (ranging from 6 months to 13 months of treatment), showed that fewer participants died or required full-time ventilation (defined as more than 16 hours daily for 21 days or more) in the nusinersen-treated group than the control group (hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.89; N = 121; a 47% lower risk; moderate-certainty evidence). A proportion of infants in the nusinersen group and none of 37 infants in the control group achieved motor milestones: 37/73 nusinersen-treated infants (51%) achieved a motor milestone response on HINE-2 (risk ratio (RR) 38.51, 95% CI 2.43 to 610.14; N = 110; moderate-certainty evidence); 16/73 achieved head control (RR 16.95, 95% CI 1.04 to 274.84; moderate-certainty evidence); 6/73 achieved independent sitting (RR 6.68, 95% CI 0.39 to 115.38; moderate-certainty evidence); 7/73 achieved rolling over (RR 7.70, 95% CI 0.45 to 131.29); and 1/73 achieved standing (RR 1.54, 95% CI 0.06 to 36.92; moderate-certainty evidence). Seventy-one per cent of nusinersen-treated infants versus 3% of infants in the control group were responders on the Children's Hospital of

Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) measure of motor disability (RR 26.36, 95% CI 3.79 to 183.18; N = 110; moderate-certainty evidence).

- Adverse events and serious adverse events occurred in the majority of infants but were no more frequent in the nusinersen-treated group than the control group (RR 0.99, 95% CI 0.92 to 1.05 and RR 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89, respectively; N = 121; moderate-certainty evidence).
- In the riluzole trial, three of seven children treated with riluzole were still alive at the ages of 30, 48, and 64 months, whereas all three children in the placebo group died. None of the children in the riluzole or placebo group developed the ability to sit, which was the only milestone reported. There were no adverse effects. The certainty of the evidence for all measured outcomes from this study was very low, because the study was too small to detect or rule out an effect, and had serious limitations, including baseline differences. This trial was stopped prematurely because the pharmaceutical company withdrew funding.

Fazit der Autoren

Based on the very limited evidence currently available regarding drug treatments for SMA type 1, intrathecal nusinersen probably prolongs ventilation-free and overall survival in infants with SMA type I. It is also probable that a greater proportion of infants treated with nusinersen than with a sham procedure achieve motor milestones and can be classed as responders to treatment on clinical assessments (HINE-2 and CHOP INTEND). The proportion of children experiencing adverse events and serious adverse events on nusinersen is no higher with nusinersen treatment than with a sham procedure, based on evidence of moderate certainty. It is uncertain whether riluzole has any effect in patients with SMA type I, based on the limited available evidence. Future trials could provide more high-certainty, longer-term evidence to confirm this result, or focus on comparing new treatments to nusinersen or evaluate them as an add-on therapy to nusinersen.

3.3 Systematische Reviews

Meylemans A et al., 2019 [4].

Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review

Fragestellung

We wanted to verify the current evidence of efficacy concerning improvements in motor function, achieving motor milestones (MM) and survival of intrathecal administration of nusinersen in SMA patients versus standard medical care.

Methodik

Population:

- SMA patients

Intervention:

- Intrathecal nusinersen

Komparator:

- standard medical care

Endpunkte:

- improvements in motor function, achieving MM, survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CENTRAL search on December 21 2018, respectively, via PubMed

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was appraised according to the classification levels of evidence using the Evidence-Based Guideline Development (EBRO) classification of the Dutch Cochrane Centre [5]. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 [6] level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix [7]. Grade of recommendation was based on the Oxford 2009 criteria, and quality was interpreted using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) discriminatory instrument [8].

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, four studies remained, of which two had more than 120 subjects, both two phase-3 randomized controlled trials (RCTs) [1, 2] and two studies of 20–28 subjects, a phase-2 open-label clinical trial [3] and a phase-1 open-label clinical trial [4].

Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL [1]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested the clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 15 months in patients with later-onset SMA. Only patients with documented SMN1 mutations with onset of symptoms above the age of 6 months old, age 2–12 years old at screening, who could sit independently but had

never reached the ability to walk independently and Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) ranging 10–54, were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive a dose of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure four times over 15 months. A total of 126 patients were randomized, 84 in the intervention group, 42 in the control group.

- ENDEAR TRIAL [2]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 13 months in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA and SMN2 copy number of 2 with onset of symptoms after 1 week, but before 6 months and age less than 7 months at screening were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive an equivalent dose (EqD) of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure six times. A total of 121 patients were randomized, 80 in the intervention group, 41 in the control group.
- Finkel et al. TRIAL [3]—is a multicenter open-label, dose-escalation phase-2 trial that tested the clinical efficacy of multiple doses of nusinersen (6 mg and 12 mg dose equivalents), safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA with onset of symptoms between 3 weeks and 6 months were included. Twenty patients were selected.
- Chiriboga et al. (2016) TRIAL [4]—is a multicenter open-label ascending single-dose phase-1 trial that tested the preliminary clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with later-onset SMA. Data included in the report are baseline evaluations for a follow-up study. Only patients with genetic documentation of SMA with age at screening between 2 and 14 years old were included. Twenty-eight patients were selected. Nusinersen 1 mg, 3 mg and 6 mg was administrated to six patients each time, and ten patients received nusinersen 9 mg.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Mercuri et al., 2018	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2017	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2016	-	-	-	-	+	+
Chiriboga et al., 2016	-	-	-	-	+	+

Studienergebnisse:

Motor function and motor milestones

- **CHERISH**
 - significant between-group difference favoring nusinersen (least-squares mean difference in change 5.9 points; 95% confidence interval (CI) 3.7–8.1; $P < 0.001$).
 - significant difference in the proportion of subjects who achieved a 3-point or greater increase from baseline in HFMSE. More than half of the patients in the treatment group had a clinically meaningful increase in HFMSE score of at least three points with greatest improvements in younger children and those who received treatment early.
 - There was a non-significant difference in the achievement of new World Health Organization (WHO) MM (II, moderate) [1].
- **ENDEAR**
 - significantly higher percentage of infants in the nusinersen group had a MM response (41% vs. 0%, $P < 0.001$) (I, high)
 - one secondary endpoint significantly favoured nusinersen, namely response on Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOPINTEND) score (71% vs. 3%, $P < 0.001$) (I, moderate) [2].
- Finkel et al.
 - significant change in HINE-2 score for both cohorts combined and in the 12 mg group was described, $P = 0.0002$ and $P < 0.0001$, respectively (III, very low).
 - CHOP-INTEND score showed a mean increase of 11.5 points (III, very low) [3].
- Chiriboga et al.
 - significant improvement in HFMSE in the 9 mg group at 85 days and at 9–14 months was noticed with mean increase in HFMSE + 3.1 points or + 17.6% ($P = 0.016$) and + 5.8 points or + 32.8% ($P = 0.008$) (IV, very low) [4].

Survival

- **ENDEAR**
 - 'event-free survival' was significantly better for the intervention group [61% vs. 32%; Hazard Ratio 0.53 (95% CI) 0.32–0.89; $P = 0.005$] (I, moderate). This was most pronounced among infants with a disease duration at screening no longer than the median duration of 13.1 weeks, and a significantly lower percentage of infants in the treatment group had died.
 - The secondary endpoint 'survival' was also significantly favoring nusinersen [84% vs. 61%; Hazard ratio 0.37 (95% CI) 0.18–0.77; $P = 0.004$] (I, moderate).
 - The secondary endpoint 'permanent ventilation' was not significantly different among patients treated with nusinersen and the control group (I, moderate) [2].

Safety

- None of the RCTs reported new safety concerns. They were similar in the treatment and control group. The majority of AEs were deemed unlikely or not related to study treatment and could be explained by another cause such as SMA or concomitant therapy for another disorder [1, 2].

Fazit der Autoren

Because of heterogeneity in design, population and outcome measures, no meta-analysis could be performed.

Although several statements are level I recommendations, we think these findings should be scrutinized. Both RCTs were terminated early because the primary endpoint at the pre-specified interim analysis was reached and found statistically significant. A multiple-imputation method to account for missing data was used and included 54 (35:19) patients in the CHERISH trial. In the CHERISH trial, a sample size of 117 patients was estimated to give the trial at least 90% power to detect a mean difference of three points in HFMSE score. In the final analysis, complete observational data were available for 100 patients. The data imputation method was used to include 126 patients in total. Because of the lack of observational data, the real effect size of treatment is unclear.

Based on statistical considerations, significance of the primary endpoints was not evaluated in the final analysis in both trials, and using a hierarchical strategy no significance analyses were performed on all secondary endpoints [1, 2]. Because of strict inclusion criteria, the investigated population might be younger and more homogenous and therefore not representative for the overall group of SMA patients [1]. Limitations of the non-RCTs [3, 4] are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up [3, 4].

There is level I evidence for recommendation of intrathecal nusinersen 12 mg or 12 mg EqD in patients with early- and later-onset SMA to obtain improvement in motor function and to develop MM. There is also level I evidence that this treatment prolongs event-free survival and survival in patients with SMA type 1. We suggest that nusinersen should be administered in patients with early- and later onset SMA as early as diagnosis is sure. Currently, there is insufficient evidence of efficacy in SMA types 3 and 4, or start of treatment in adults. The clinical spectrum of patients with SMA is also broader than that of the included patients in the studies. Therefore, there is need for studies with broader inclusion criteria to cover the more heterogeneous population, also including more different SMA types and age categories, including adults.

Treatment with intrathecal nusinersen in patients with early- and later-onset SMA results in significant and clinically meaningful improvement in motor function (I, high in SMA type 1, moderate in later-onset SMA)—but does not restore age-appropriate function—with better improvement if started earlier in disease course and results in prolonged event-free survival and survival in patients with SMA type 1 (I, moderate). Intrathecal nusinersen has an acceptable safety and tolerability profile. Further trials regarding long-term effects and safety aspects as well as trials including broader SMA and age categories are required and ongoing.

3.4 Leitlinien

Mercuri E et al., 2018 [3].

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [1].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

Fragestellung

Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management; and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, der professionelle Hintergrund ist jedoch nicht für jedes Mitglied angegeben. An jeder Gruppe sollte ein Patient bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Ein Patient nahm am internationalen Workshop teil.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht dargelegt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden den pharmazeutischen Unternehmen zum Review und zur Kommentierung vorgelegt, die derzeit an Arzneimitteln für die Erkrankung arbeiten. Es ist nicht beschrieben, wie mit diesen Kommentaren umgegangen wurde.
- Keine Angaben bezüglich einer systematischen Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz. Es wurden für die Fragestellungen der einzelnen Arbeitsgruppen Literaturrecherchen vorgenommen, es sind aber keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte. Für die Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.
- Es wurden Delphi-Gruppen durchgeführt. Wie die Konsensusprozesse genau durchgeführt wurden ist nicht angegeben. Es wurde ein externes Begutachtungsverfahren durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt, ob weitere Reviews durchgeführt wurden ist unklar.
- Empfehlungen werden im Text gegeben. Einige Empfehlungen werden mit Empfehlungsstärken angegeben. Es gibt unterschiedliche Empfehlungsstärken, es ist aber nicht dokumentiert, wie diese zustande kamen. Die zugrundeliegende Evidenz ist zum Teil aber nicht immer im Text dargestellt.
- Keine Angaben über Aktualisierungen.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

GoR

- In den Evidenztabelle ist der Empfehlungsgrad angegeben mit strong, moderate, divided oder lack of consensus, es ist aber nicht dargelegt, wie die Bewertungen definiert sind und wie sie zustande kamen.

LoE

- Für einige Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well-designed, randomized controlled trials or diagnostic studies on relevant populations	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case control and cohort design)	Option	No Recommendation
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles		
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation	Recommendation

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht keiner S3 Leitlinie und wurde aus Mangel an höherwertiger Evidenz aufgenommen.
- Patient*innen werden je nach funktionalem Status in nonsitter, sitter und walker unterteilt.
- Update einer Konsensus-Leitlinie von 2007.

Empfehlungen

Orthopedic care: assessment and intervention

Topic	Aggregate Evidence Quality	Expert Opinion Consensus	Degree of impact	Recommendation
Orthotic management of scoliosis skeletally immature patients	D	Divided	High	Orthotic management may be considered for major curve with Cobb angle 15-30° Majority of respondents recommend orthotic management for moderate spinal deformity where major curve Cobb angle >30-50°
Growth-friendly instrumentation for scoliosis treatment skeletally immature patients (< 10years)	D	Strong	High	Growth-friendly, non-fusion, posterior spine instrumentation should be implemented in skeletally immature patients (<10yrs) with severe spinal deformity major curve Cobb angle ≥ 50°
Posterior spinal fusion for treating scoliosis in	D	Strong	High	Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally

skeletally mature patients				mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle $\geq 50^\circ$
Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation	D	Strong	High	Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age
Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis	D	Strong	High	Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation
Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion	D	Strong	High	Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion
Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis	D	Strong	High	The advantage of MCGRs is the decrease in repetitive surgeries; therefore MCGRs should be used as an alternative to traditional growing rods.
Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a patient has reached skeletal maturity?	D	Strong	High	Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis.

Pulmonary care recommendations

Non-sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is suspicion for asthma. Nebulized mucolytics, 3% or 7% hypertonic saline or dornase- α (Pulmozyme®) should not be used long-term as there is no evidence to support its use. Furthermore, if 3% or 7% saline is used beyond the therapeutic need it can thin secretions of normal viscosity thereby increasing secretion burden. Glycopyrrolate should be used with caution to treat hypersalivation with great care to adjust the dose to attain the proper effect, and avoid over drying of secretions, which may contribute to the development of mucus plugs. There was no consensus for the injection of botulinum toxin into the salivary glands or other methods to reduce production of oral secretions. Palivizumab should be given during RSV season as determined by regional RSV activity through the first 24 months of life, and influenza vaccination should be administered annually after 6 months of age. Gastroesophageal reflux should be searched for and treated when present.

Sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is high suspicion for asthma or a clear clinical improvement after administration. Nebulized mucolytics should not be used long term. Annual influenza and pneumococcal immunizations should be administered per standard pediatric recommendations for patients with chronic neuromuscular conditions.

Medication, supplements and immunizations

Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine [36,37]. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies [38,39].

Despite the lack of evidence from randomized placebo-controlled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients. Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient. These are discussed in the sections dedicated to bone health and nutrition. Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended.

At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA [3,40,41], received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries. While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.

Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motor function in patients with SMA [42]. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising preliminary results [43] and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 18.06.2020**

#	Suchfrage
#1	[mh "spinal muscular atrophy"]
#2	[mh ^"motor neuron disease"]
#3	(motor NEXT neuron* NEXT disease*):ti,ab,kw
#4	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar):ti,ab,kw AND (Muscular OR muscle):ti,ab,kw AND (Atroph*):ti,ab,kw
#5	(Spinal OR (neurogenic NEXT scapuloperonea*)):ti,ab,kw AND (Amyotroph*):ti,ab,kw
#6	(Spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR spinobulbar OR spinopontin* OR "hereditary motor"):ti,ab,kw AND (Neuronopath*):ti,ab,kw
#7	{OR #1-#6}
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.06.2020

#	Suchfrage
1	Muscular Atrophy, Spinal[mh]
2	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
3	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
4	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR

	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.06.2020

#	Suchfrage
1	"Muscular Atrophy, Spinal"[mh] OR "Motor Neuron Disease"[mh:noexp]
2	motor[Title/Abstract] AND neuron*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]
3	spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
4	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
5	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197-207.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 / 16. Mai 2019 - Nusinersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16_Geltende-Fassung_Nusinersen_D-294.pdf.
3. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-115.
4. **Meylemans A, De Bleecker J.** Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-533.
5. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
6. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd006282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-270**

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei“
5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch
diagnostizierten Typ-1-SMA, oder 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im
SMN1- Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens“? Wie sieht die Versorgungspraxis in
Deutschland aus?**

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal rezessive Erkrankung durch biallelische Mutationen des *SMN1*-Gens. Mit einer Inzidenz von etwa 1:8.000 (1, 3) gehörte die SMA bisher zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter. In den letzten Jahren wurden verschiedene medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA entwickelt. Nusinersen (Spinraza[®]) wurde 2017 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der SMA zugelassen. Hierbei handelt es sich um ein Antisense-oligonukleotid, das das Spleißen des *SMN2* Gens beeinflusst und damit zu einer vermehrten Produktion des SMN Proteins führt. Es wird nach einer Aufsättigungsphase in viermonatlichen Intervallen über eine Lumbalpunktion intrathekal appliziert.

Die Genersatztherapie ist ein weiterer Ansatz zur Behandlung der SMA. Bei Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101, Zolgensma[®]) handelt es sich um eine auf einem AAV9-Vektor basierende Gentherapie, bei der durch eine einmalige intravenöse Infusion das funktionale *SMN1*-Gen in die Zielzellen eingebracht wird. In den USA wurde Zolgensma[®] von der FDA im Mai 2019 zur Behandlung von Patienten mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen. Klinische Studien liegen allerdings nur zur Behandlung von Säuglingen bis zum Alter von sechs Monaten vor (4). Im Mai 2020 wurde Zolgensma[®] von der EMA für die Behandlung von folgenden Patientengruppen zugelassen:

- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1
- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

drei Kopien des *SMN2*-Gens.

Die Zulassung weist zwar auf fehlende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patient*innen hin, enthält aber – anders als in den USA – keine konkrete Grenze in Bezug auf das Alter oder Körpergewicht. Sie umfasst somit theoretisch auch die älteren Kinder und Erwachsenen mit SMA und bis zu drei *SMN2*-Kopien (1).

Alle bisher verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie der SMA zeigen übereinstimmend, dass der therapeutische Nutzen vor allem vom Krankheitsstadium und Lebensalter bei Therapiebeginn abhängt. Besonders vielversprechend ist ein Therapiebeginn in der präsymptomatischen Phase (5-7). Deshalb wird seit 2018 in Deutschland ein Pilotprojekt zum Neugeborenen-Screening für SMA durchgeführt (3, 5). Die Aufnahme der SMA in die allgemeinen Screeningempfehlungen wird aktuell vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) evaluiert. Direkt vergleichende Studien zwischen den verschiedenen Therapieansätzen liegen nicht vor.

In der Praxis ergeben sich 2 Möglichkeiten:

1. Die Kinder fallen in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades der SMA in unterschiedlichem Alter in der Regel mit Störungen der motorischen Entwicklung primär auf, direkt bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen (SMA Typ 1), in den ersten Lebensjahren (SMA Typ 2 oder 3) oder danach (SMA Typ 3). Der erste Ansprechpartner ist die Kinderärztin / der Kinderarzt, bei differentialdiagnostischer Erwägung einer SMA erfolgt entweder direkt die genetische Analyse im *SMN1*-Gen und nach Diagnosesicherung idealerweise Zuweisung zur weiteren Betreuung / Therapie in ein entsprechendes neuromuskuläres Zentrum oder in ein Sozialpädiatrisches Zentrum oder in eine Hochschulambulanz mit entsprechender Erfahrung mit der Erkrankung, nicht immer mit der möglichen medikamentösen Therapie. Bei zunehmender medikamentöser Behandlungsmöglichkeit erfolgt immer häufiger die Überweisung schon mit der Verdachtsdiagnose in die o.g. Stellen, jedoch nicht immer direkt in das mit der Erkrankung und der Therapie vertrauten Zentrum, was unnötige Verzögerungen bedingen kann, die man vermeiden muss“. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Verdachtsdiagnose mit deutlicher Latenz gestellt wird, je milder die klinischen Symptome sind, insbesondere durch umfangreiche differentialdiagnostische Überlegungen.
2. Es werden Kinder in geburtshilflichen Kliniken geboren, die am Pilotprojekt NG Screening SMA teilnehmen. Dann erfolgt die Diagnose in den ersten Lebenstagen; nicht immer ist das Kind zu dem Zeitpunkt schon klinisch auffällig. Den Eltern wird der positive Befund im NG Screening zumindest als Verdachtsdiagnose mitgeteilt, daraufhin erfolgt eine Vorstellung in den neuromuskulären Zentren die derzeit beteiligt sind (München – Münster – Essen) innerhalb von 3 Werktagen. Bei dieser ersten Vorstellung wird die

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

Diagnose mit Konsequenzen und therapeutischen Optionen besprochen, sowie die Bestimmung der SMN2 Kopienzahl veranlasst. Sobald die Diagnose SMA und die SMN2 Kopienzahl vorliegen, erfolgt ein zweites Gespräch und die Therapie- / Betreuungsmöglichkeiten werden konkret besprochen und ggfls. dann eingeleitet. Dieses Vorgehen ermöglicht einen sehr frühen Therapiebeginn, oft schon präsymptomatisch. Deshalb wird das flächendeckende NG-Screening in Deutschland derzeit vom G-BA geprüft.

Nach Diagnosesicherung stehen in den erfahrenen Zentren die multidisziplinäre Betreuung und die medikamentöse Therapie mit Spinraza oder Zolgensma zur Verfügung. In einem Gentherapie Zentrum sollten die Kriterien für die Gentherapie bei SMA erfüllt sein (8).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Seit Mai 2020 (1, EMA Zulassung für Zolgensma®) sind zwei Medikamente für die Therapie der „5q assoziierten SMA“ zugelassen: Spinraza® für sämtliche SMA Typen und Zolgensma® für die SMA Typ 1 und die SMA mit bis zu 3 SMN2 Kopien. Vergleichende Studien liegen nicht vor; für beide Therapien gilt, je eher mit der Therapie begonnen wird, desto besser sind die Therapieergebnisse. Idealerweise also ist ein präsymptomatischer Therapiebeginn (5-7). Für beide Medikamente zeigte ein späterer Beginn zwar noch eine Besserung, aber nicht dem gleichen Ausmaß.

Mögliche Kriterien für eine Behandlungsentscheidung bei einer „5q assoziierten spinalen Muskelatrophie“ sind Alter, Gewicht, Zeitpunkt der Diagnose, Dauer der Erkrankung, Schweregrad der aktuellen klinischen Symptomatik, SMN2 Kopien, Anti-AAV Titer, andere Organmanifestationen, insbesondere der Leber (1, 2, 5, 6, 8).

Bei noch eingeschränkten Erfahrungen an kleinen Kohorten zu Zolgensma® muss das Nebenwirkungsprofil und die gesamte Situation des Kindes mitberücksichtigt, d.h. Sicherheits- / Toxizitätsdaten gegenüber dem Wirkungsprofil abgewogen werden.

- In der Altersklasse 6 Wochen bis 6 Monate für SMA Typ 1 liegen Studiendaten für beide Medikamente vor; hier wird man mit den Eltern / Sorgeberechtigten beide Medikamente besprechen, für Zolgensma wird die einmalige Gabe positiv gewertet, allerdings sind eingeschränkte Erfahrungen, NW Profil mit Leberwerterhöhung, Thrombopenie und auffälligen kardialen Markern ohne bisheriges klinisches Korrelat zu berücksichtigen. Eine Überwindung der BHS ist in den ersten 2 Lebensjahren anzunehmen, so dass die alpha-Motoneurone als Zielzellen erreicht werden. In den Studien ist es zu 2 Todesfällen nach Gentherapie gekommen. Für Spinraza® liegen längere Beobachtungszeiträume an größeren Patientenkohorten vor; hier werden die regelmäßigen intrathekalen Gaben negativ bewertet.
- In der Gruppe bis von über 6 Monaten bis zu 2 Jahren und einem Gewicht bis zu 13,5 Kg (Zulassung durch die FDA) gibt es *real life data*, die aber bisher nicht umfassend publiziert sind; Studiendaten dazu gibt es keine für Zolgensma. Für Spinraza® liegen Studiendaten und *real life data* vor, die eine sichere bzw. erfahrenere Gabe des Anwenders ermöglicht. Auch hier sind die regelmäßigen intrathekalen Gaben, teils in komplexen Settings mit zusätzlichen Risikofaktoren, gegenüber einer Einmalgabe von Zolgensma® zu argumentieren. Sicherheits- und Toxizitätsdaten liegen noch sehr

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie
Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

eingeschränkt in dieser Altersgruppe für Zolgensma[®] vor, ein wesentlicher Risikofaktor scheint die höhere Dosierung bei höherem Gewicht zu sein. Hier werden die Empfehlungen für beide Medikamente seitens der Behandler erfolgen, aber die Datenlage kritisch mit den Familien diskutiert werden müssen, insbesondere , da ein Nutzen / Risiko Profil nicht sicher gegeben ist.

- In der Gruppe der Kinder älter als 2 Jahre und über 13,5 Kg Gewicht gibt es keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Zolgensma[®]; bei in dem Alter fortgeschrittenen Krankheitsstadium für SMA Typ 1 ist eine Wirksamkeit nicht belegt und sind Sicherheitsdaten nicht hinreichend untersucht. Die Wirksamkeit bei SMA Typ 2 ist nicht untersucht, ebenso nicht bei SMA Typ 3. Hier wäre man sehr restriktiv mit einer Empfehlung für Zolgensma[®]; eine Indikation für Spinraza[®] ist bei Typ 2 und Typ 3 gegeben, wobei immer Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte abzuwägen sind. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf bei SMA Typ 1 ist auch für Spinraza[®] die Wirksamkeit als fraglich zu bewerten.
- Für eine 5q assoziierte SMA mit 4 SMN2 Kopien ist Zolgensma[®] nicht zugelassen; Spinraza[®] kann empfohlen werden, mittlerweile liegen auch Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Spinraza[®] im Erwachsenenalter vor.
- Zolgensma[®] ist nach Messung eines AAV-Titers > 1:50 kontraindiziert, Spinraza[®] kann hier empfohlen werden.
- Bei vorbestehender Leberschädigung ist eine differentialdiagnostische Abklärung notwendig, der Einsatz beider Medikamente ist kritisch zu überprüfen. Die Fachinformation von Zolgensma führt einen Warnhinweis zur Applikation bei vorbestehenden Leberfunktionsstörungen auf, die möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung bedingt. Für Spinraza liegen diesbezüglich keine Warnhinweise vor.
- Daten zu Kombinationstherapien beider Medikamente liegen weder für die Wirksamkeit noch für die Sicherheit / Toxizität vor, so daß Empfehlungen nicht auf Grund bestehender Daten erfolgen können.
- Beide Medikamente sind sinnvoll in einem multiprofessionellen Betreuungskonzept einzusetzen und ersetzen dies nicht.

Literatur

1. European Medicine Agency (2020) New gene therapy to treat spinal muscular atrophy (corrected). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected>. Zugegriffen: 19. Mai 2020
2. Kirschner, J., Bernert, G., v. der Hagen, M. et al. Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Monatsschr Kinderheilkd (2020). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00944-6>
3. König K, Pechmann A, Thiele S et al (2019) De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 14:152
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 377:1713–1722

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

5. Pechmann A, König K, Bernert G et al (2019) SMARtCARE—A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 14:18

6. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J (2020) Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis* 7:1–13

7. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al (2019) One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 6:503–515

8. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al (2020) Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V. *Nervenarzt* 91:518-529