



# **Mündliche Anhörung**

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



**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 Neugeborenencreenings 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 geswicht und auch nicht ergänzt. Auch nicht andersherum, mit Spinraza behandelt und dann geswicht.

**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  $\leq 12$  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  $\leq 12$  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  $\leq 12$  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 Neugeborenen-screening 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 Genersatztherapie, 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, dass 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 Neugeborenencreening 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

