Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen ab 2 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 29.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 20
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 68

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 69
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 71

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der SMA-Patienten insgesamt sowie für die Altersgruppen ≥ 2 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre im SMArtCARE-Register zwischen 01. Januar 2020 und 01. Januar 2025 .. 18

Tabelle 3-2: Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ im SMArtCARE-Register zwischen 01. Januar 2020 und 01. Januar 2025 19

Tabelle 3-3: Angaben zur Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz der spinalen Muskelatrophie in der Literatur 20

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 21

Tabelle 3-5: Neuberechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Zolgensma® 24

Tabelle 3-6: Änderungen der SMA-Inzidenz (≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre 26

Tabelle 3-7: Änderungen der SMA-Prävalenz (≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre 26

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 27

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 33

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 36

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 39

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 41

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 43

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 44

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 45

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 66

Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 70

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Anwendungsgebiet der beiden zugelassenen Arzneimittel Zolgensma® und Itvisma® für den Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec. 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV9	Adenoassoziiertes Virus 9
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FTA	Filmtabletten
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILO	Injektionslösung
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MwSt.	Mehrwertsteuer
PLE	Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
PZN	Pharmazentralnummer
S.	Seite
St	Stück

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vg	Vektorgenom(e)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

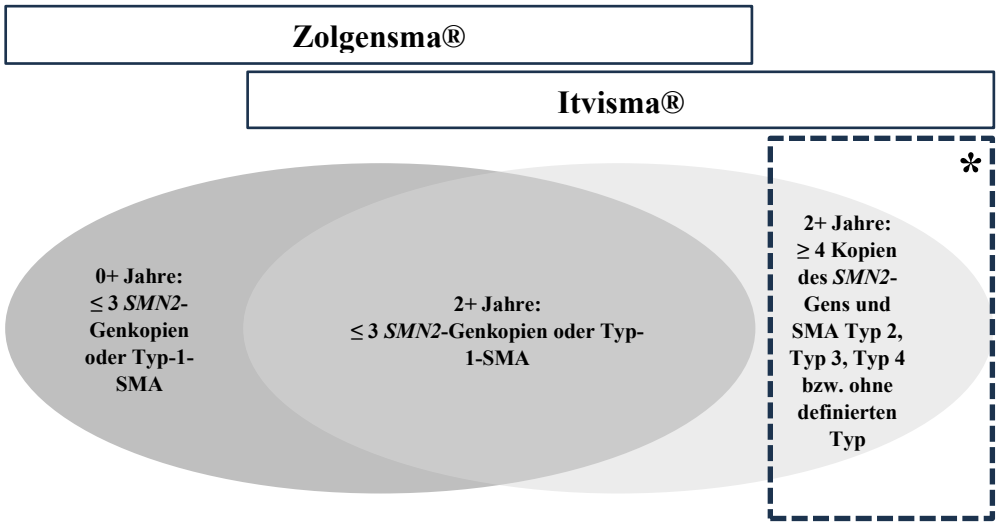
Anmerkung: Für das Arzneimittel Itvisma® hat aufgrund des eigenständigen arzneimittelspezifischen zentralen Zulassungsverfahrens des Wirkstoffs Onasemnogen abeparvovec als neue, intrathekale Darreichungsform eine gemeinsame klinische Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 stattgefunden (JCA-MP-2024-12), auf die im vorliegenden Dossier an geeigneten Stellen Bezug genommen wird.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Wirkstoff **Onasemnogen abeparvovec** ist seit dem 18. Mai 2020 als intravenöse Infusion unter dem Namen **Zolgensma®** zugelassen für 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 ([1]; Abbildung 1). Diese Patientenpopulation ist bereits in einem Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet worden (Vorgangsnummer: 2021-05-15-D-679; Beschluss vom 04.11.2021 [2]). Seit diesem Jahr ist der Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec auch als intrathekale Injektionsform unter dem Namen **Itvisma®** zugelassen für Patienten ab 2 Jahren und älter mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen ([3]).

Die beiden zugelassenen Arzneimittel Zolgensma® und Itvisma® haben jeweils ein eigenständiges arzneimittelspezifisches zentrales Zulassungsverfahren durchlaufen, auch wenn es sich dabei um den gleichen neuen Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec handelt (Abbildung 1).



* *noch nicht bewertete Patientenpopulation*

Abbildung 1: Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Anwendungsgebiet der beiden zugelassenen Arzneimittel Zolgensma® und Itvisma® für den Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec.

Durch die Überlappung der gemäß Zulassung definierten Patientenpopulationen sind beide Arzneimittel (Zolgensma® und Itvisma®) gleichermaßen für Patienten ab 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens zugelassen (Abbildung 1). Diese Patientenpopulation war bereits Bestandteil der Nutzenbewertung von Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®).

Durch die Zulassung von Itvisma® kommt nun eine neue Patientenpopulation hinzu, die von dem Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec profitieren wird: **Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ** (Abbildung 1).

Aufgrund der wirkstoffspezifischen Durchführung der Nutzenbewertung und der bereits bewerteten Patientenpopulation ergibt sich, dass für Itvisma® nur diejenige Patientenpopulation dem Geltungsbereich dieser frühen Nutzenbewertung unterliegt, die bislang nicht Bestandteil der frühen Nutzenbewertung von Onasemnogen abeparvovec war. Dabei handelt es sich um Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ. Das vorliegende Dossier bezieht sich daher ausschließlich auf diese bisher noch nicht bewertete Patientenpopulation für den Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec (Abbildung 1).

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** für Onasemnogen abeparvovec in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation „Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ“ ist eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Nusinersen und
- Risdiplam und
- Best Supportive Care (BSC).

Die individualisierte Therapie unter Auswahl von Nusinersen, Risdiplam und BSC umfasst keine Kombination von krankheitsmodifizierenden Behandlungen, da unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz bisher keine kontrollierten Daten zu Kombinationstherapien von SMN-abhängigen Therapien vorliegen [4, 5].

Die bewertungsrelevante Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des vorliegenden Dossiers entsprechen PICO Nr. 12 des zugehörigen EU-Verfahrens (JCA-MP-2024-12) [6].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte

Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die intrathekale Darreichungsform von Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) im vorliegenden Anwendungsgebiet fand am 07. Mai 2025 ein Beratungsgespräch nach § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2025-B-054 [4]).

Der Wortlaut des damals geplanten Anwendungsgebiets für die intrathekale Darreichungsform von Onasemnogen abeparvovec lautete: „Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten“ [4].

In dem Beratungsgespräch wurde bestätigt, „dass für das geplante neue Fertigarzneimittel [Itvisma®] mit dem Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec nur die Patientenpopulation dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung unterliegt, die noch nicht Bestandteil der frühen Nutzenbewertung war. Dabei handelt es sich vorliegend um Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ“ [4].

Für diese Patientenpopulation hat der G-BA im Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 05. Juni 2025 bestätigt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Vorgangsnummer 2025-B-054 [4]):

<u>Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Onasemnogen abeparvovec:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
    - Nusinersen und
    - Risdiplam und
    - BSC

Das zugelassene Anwendungsgebiet für Itvisma® lautet: „Itvisma wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren und älter mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen“ [3].

Die für das Dossier bewertungsrelevante Patientenpopulation beinhaltet daher abweichend zu der oben und in der Niederschrift definierten Patientenpopulation erst Patienten **ab einem Alter von 2 Jahren**. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ergeben sich durch die **Einschränkung auf die Altersgruppe ab 2 Jahren keine inhaltlichen Änderungen** an der vom G-BA

definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die bewertungsrelevante Patientenpopulation.

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die bewertungsrelevante Patientenpopulation wird für dieses Dossier gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu dem Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf der entsprechenden Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2025-B-054).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zolgensma® 2 × 10^13 Vektorgenome/ml Infusionslösung (Stand: 03/2025). 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Itvisma® 1,2 × 10^14 Vektorgenome Injektionslösung (Stand: 06/2026). 2026.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-054. 2025.
5. Weiss C, Vill K, Baumann M, Bernert G, Blaschek A, Eisenkolbl A, et al. Delphi consensus on gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec in Germany, Austria and Switzerland-part I-systematic literature review and existing evidence. J Neuromuscul Dis. 2025:22143602251387019. Epub 20251124.
6. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTA CG). JCA-MP-2024-12 ASSESSMENT SCOPE as set out pursuant to Article 8(6) of Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreibung der Erkrankung

Informationen zur Erkrankung, Diagnose und zu den prognostischen Faktoren der SMA sind im EU-Dossier (JCA-MP-2024-12 Version 0.4) in den Abschnitten

- 2.1.1.1 Disease overview: Spinal muscular atrophy (S. 44 – 47),
- 2.1.1.2 Diagnosis (S. 47 – 50) und
- 2.1.1.3 Prognostic factors (S. 51)

hinterlegt [1].

Charakterisierung der Zielpopulation

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) ist zugelassen für Patienten ab 2 Jahren und älter mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen [2].

Bei der bewertungsrelevanten Patientenpopulation, die bisher noch nicht Bestandteil der frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec war, handelt es sich um Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ [3].

Für diese Patientenpopulation wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Beschaffenheit und Größe der bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der SMA und zur Bedarfsdeckung durch Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) sind im EU-Dossier (JCA-MP-2024-12 Version 0.4) in den Abschnitten

- 2.1.1.5 The clinical and humanistic burden of SMA (S. 56 – 66) und
- 2.1.3.1 Overview of treatment landscape and patient care pathway (S. 73 – 81)

hinterlegt [1].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Berechnung der Prävalenz der SMA in Deutschland wurde eine Analyse von Registerdaten in Auftrag gegeben. Zur Beschreibung der Inzidenz der SMA in Deutschland wird auf Literaturquellen zurückgegriffen.

Im Folgenden wird zunächst auf die Methodik der Registerdatenanalyse eingegangen sowie die Auswahl von Literaturquellen für die Darstellung der SMA-Inzidenz erläutert. Anschließend werden jeweils die Ergebnisse der Registerdatenanalyse für die Prävalenz und die Ergebnisse aus der Literatur für die Inzidenz dargestellt. Zusätzlich zur Beschreibung der Prävalenz in

Abschnitt 3.2.3 diente die Registerdatenanalyse auch zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5. Die Prävalenzzahlen werden nachfolgend als absolute Zahlen dargestellt.

Methodik der Registerdatenanalyse

Die Registerdatenanalyse erfolgte gemäß prädefinierten Kriterien und die Ergebnisse der Analyse liegen in Form einer Excel-Datei vor [4]. Alle hierauf beruhenden Kalkulationen für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 sind in einer weiteren Excel-Datei detailliert dargestellt [5]. Die Berechnungen basieren auf nichtgerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden in Modul 3 B kalkulierte Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet und Prozentzahlen auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der Registerdatenanalyse

Mit dem SMArtCARE-Register werden longitudinale Daten über alle verfügbaren SMA-Patienten innerhalb eines krankheitsspezifischen SMA-Registers gesammelt, unabhängig von ihrem tatsächlichen Behandlungsregime. Die entsprechenden Daten werden seit dem Jahr 2017 erhoben [6, 7].

Das SMArtCARE-Register ist eine gemeinsame Initiative von akademischen Institutionen und Patientenorganisationen und wird von der Pharmaindustrie unterstützt. Das akademische Netzwerk besitzt vollständige Dateneigentums- und Veröffentlichungsrechte. SMArtCARE überträgt keine Patientendaten an Pharmaunternehmen. Alle Studien und Datenanalysen erfordern eine vorherige Genehmigung durch das SMArtCARE-Steering-Komitee [8].

Am SMArtCARE-Register sind Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt [6]. Die Daten werden jedoch hauptsächlich in deutschen Zentren erhoben. Die Datenqualität wird durch eine standardisierte Datenerhebung, Schulungen des Personals in den teilnehmenden Zentren sowie Plausibilitätsprüfungen und -abfragen gewährleistet [8]. Die physiotherapeutische Begutachtung wird von entsprechend ausgebildeten Physiotherapeuten und gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) durchgeführt [9].

Die Daten werden während routinemäßiger Patientenbesuche erhoben. Der Zeitpunkt und die Häufigkeit der Nachsorgebesuche und Bewertungen hängen vom tatsächlichen Behandlungsregime ab [6].

Patientenpopulation der Registerdatenanalyse

Für den Einschluss in das SMArtCARE-Register müssen Patienten eine genetisch bestätigte 5q-SMA aufweisen und der Patient oder die Betreuer eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. Zur Vermeidung einer Stichprobenverzerrung sollen Ärzte alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, unabhängig von ihrem Behandlungsregime einbeziehen [6]. Aufgrund der zwei derzeit laufenden anwendungsbegleitenden Datenerhebungen in der Indikation SMA sowie der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu Onasemnogen abeparvovec bei spinaler

Muskelatrophie sollten somit alle SMA-Patienten in Deutschland im SMArtCARE-Register erfasst sein [10-14].

Für die vorliegende Registerdatenanalyse wurden Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ identifiziert. Der Beobachtungszeitraum war vom 01. Januar 2020 bis zum 01. Januar 2025 definiert.

Auswahl der Literaturquellen zur Darstellung der Inzidenz

Zur Beschreibung der Inzidenz wird auf Literaturquellen zurückgegriffen, die Angaben zur Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz der SMA in Deutschland beinhalten. Da das Neugeborenen-Screening als umfassendste und damit verlässlichste Datengrundlage betrachtet werden kann, werden nur Literaturquellen, die Daten aus dem Neugeborenen-Screening verwenden, berücksichtigt. Zur besseren Vergleichbarkeit werden alle Inzidenzraten als Rate pro 100.000 Personen angegeben.

Ergebnisse zur Prävalenz der SMA

Ergebnisse zur Prävalenz aus der Registerdatenanalyse

Tabelle 3-1 liefert eine Übersicht über die Anzahl der SMA-Patienten im SMArtCARE-Register insgesamt und für die Altersgruppen ≥ 2 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre, jeweils im Zeitraum vom 01. Januar 2020 bis 01. Januar 2025. In Tabelle 3-2 sind die Ergebnisse der Registerdatenanalyse zur Prävalenz der Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ im selben Zeitraum dargestellt [4].

Tabelle 3-1: Anzahl der SMA-Patienten insgesamt sowie für die Altersgruppen ≥ 2 Jahre bzw. ≥ 18 Jahre im SMArtCARE-Register zwischen 01. Januar 2020 und 01. Januar 2025

		Alter	
Jahr	**Gesamt**	**≥ 2 Jahre**	**≥ 18 Jahre**
2020	1.528	1.358	703
2021	1.583	1.406	709
2022	1.685	1.499	742
2023	1.719	1.515	742
2024	1.752	1.570	744
2025	1.776	1.612	744
Quelle: [4]			

Tabelle 3-2: Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ im SMArtCARE-Register zwischen 01. Januar 2020 und 01. Januar 2025

	Alter	
Jahr	**2 Jahre – 18 Jahre**	**≥ 18 Jahre**
2020	108	239
2021	110	238
2022	115	242
2023	111	240
2024	123	232
2025	131	237
Quelle: [4]		

Zum **01. Januar 2025** waren insgesamt 1.776 Patienten im SMArtCARE-Register registriert. Davon waren 1.612 Patienten 2 Jahre oder älter bzw. 744 Patienten mindestens 18 Jahre alt.

Zum selben Zeitpunkt wurden im SMArtCARE-Register insgesamt **131 Patienten** mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ **im Alter von 2 Jahren bis 18 Jahren** identifiziert. Insgesamt wurden **237 Patienten** mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ identifiziert, die **mindestens 18 Jahre alt** waren.

Im dargestellten Zeitraum der Jahre 2020 – 2025 nahm die Prävalenz in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) bei Patienten im Alter von 2 Jahren bis 18 Jahren zu, mit Ausnahme eines Rückgangs im Jahr 2023. Bei Patienten im Alter von 18 Jahren und älter blieb die Prävalenz bis zum Jahr 2023 relativ konstant und lag in den beiden darauffolgenden Jahren etwas niedriger.

Vergleich der Registerdatenanalyse mit Angaben aus der Literatur

Zur Prävalenz der SMA in Deutschland konnte keine Literatur identifiziert werden, wodurch der Vergleich der Registerdatenanalyse mit Angaben aus der Literatur entfällt.

Ergebnisse zur Inzidenz der SMA

Die Ergebnisse zur Inzidenz der SMA in Deutschland basieren auf identifizierten Literaturquellen. Tabelle 3-3 liefert einen Überblick über relevante Publikationen mit den entsprechenden Angaben zur Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz der SMA pro 100.000 Personen.

Tabelle 3-3: Angaben zur Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz der spinalen Muskelatrophie in der Literatur

Quelle	Analyse-zeitraum	N	Methodik/ Datenbasis	Bezugspopulation	Inzidenz/Geburtsprävalenz (pro 100.000)
Bzdok et al. (2024) [15]	2018 – 2024	121	NBS	1.001.442	12,05
Müller-Felber et al. (2020) [16]	2018 – 2019	38	NBS	278.970	13,61
Müller-Felber et al. (2023) [17]	2018 – 2021[a]	67	NBS	n. a.	13,09
Tesorero et al. (2023) [18]	2021 – 2022	14	NBS	96.015	14,58
Vill et al. (2019) [19]	2018 – 2019	22	NBS	165.525	13,29
Vill et al. (2021) [20]	2018 – 2020	43	NBS	297.163	14,47
a: Daten aus Pilotprojekt N: Anzahl der Personen in Bezugspopulation, n. a.: nicht angegeben, NBS: Neugeborenen-Screening					

Die Angaben zur **Inzidenz bzw. Geburtsprävalenz** der SMA aus der Literatur liegen in einem Bereich von **12,05 bis 14,58 pro 100.000 Personen**. Sie bewegen sich daher in einer vergleichbaren Größenordnung. Die Untergrenze mit 12,05 pro 100.000 Personen basiert auf dem längsten Analysezeitraum von sechs Jahren. Insgesamt decken die verfügbaren Daten den Zeitraum von 2018 bis 2024 ab. Die Bezugspopulation liegt in einem Bereich von 96.015 bis 1.001.442 Personen, wobei für Müller-Felber et al. (2023) diesbezüglich keine Angaben gemacht wurden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) <u>Bewertungsrelevante Patientenpopulation:</u> Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ	391 – 405	351 – 363

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Onasemnogen abeparvovec ist gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten ab 2 Jahren und älter mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen zugelassen [2]. Die bewertungsrelevante Patientenpopulation und damit die Zielpopulation im Rahmen dieser Nutzenbewertung umfasst Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ. Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation und in der GKV werden die Ergebnisse zur Inzidenz (Abschnitt 3.2.3), der Registerdatenanalyse sowie Angaben des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen [4, 21-23].

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der bewertungsrelevanten Population erfolgte in 2 Schritten:

Schritt 1 – Hochrechnung der prävalenten Patienten auf das Jahr 2026 [„Zielpopulation“]

Für die Hochrechnung der Prävalenz der Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ auf das Jahr 2026 wurde die Anzahl der geschätzten inzidenten Patienten für das Jahr 2026 zur Anzahl der prävalenten Patienten des Jahres 2025 addiert [5].

Die inzidenten Patienten im Jahr 2026 wurden anhand der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Literaturquellen folgendermaßen geschätzt:

Die niedrigste und höchste berichtete Inzidenz (12,05 bzw. 14,58 pro 100.000 Personen) bilden die Grundlage der berechneten Spanne. Die berichtete Inzidenz wurde auf die prognostizierte Anzahl der Lebendgeborenen für das Jahr 2026 hochgerechnet. Die erwartete Zahl der Lebendgeborenen ergibt sich aus einer linearen Extrapolation der vom Statistischen Bundesamt gemeldeten Werte für 2019 – 2024 [21] und beträgt 639.494 für das Jahr 2026 [5]. Zur Eingrenzung der inzidenten Patienten auf diejenigen Patienten mit ≥ 4 *SMN2*-Genkopien wurde zusätzlich der niedrigste (30 %; [17]) und der höchste (40 %; [16]) berichtete Anteil der SMA-Patienten mit ≥ 4 *SMN2*-Genkopien auf die prognostizierte Zahl der inzidenten Patienten im Jahr 2026 angewendet [5]. Eine weitere Differenzierung nach SMA-Typ erfolgte nicht, da gemäß Calucho et al. (2018) lediglich 4 von 533 Patienten mit ≥ *4 SMN2*-Genkopien eine SMA Typ 1 aufweisen [24].

Aus der Berechnung resultiert eine geschätzte Spanne von **23 – 37 inzidenten Patienten** im Jahr 2026 (Untergrenze: 12,05 × 639.494 / 100.000 × 0,3; Obergrenze: 14,58 × 639.494 / 100.000 × 0,4) [5].

Die Anzahl der prävalenten Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ im Jahr 2025 beträgt 131 + 237 = 368 Patienten (Tabelle 3-2). Folglich ergibt sich für das Jahr 2026 eine Spanne von **391 – 405 Patienten** in der **bewertungsrelevanten Population** („Zielpopulation“) (Untergrenze: 368 + 23; Obergrenze: 368 + 37) [5].

Es gilt zu berücksichtigen, dass aufgrund der verfügbaren Daten keine weitere Eingrenzung der inzidenten Patienten auf Patienten ab einem Alter von 2 Jahren vorgenommen werden kann. Dies führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.

Schritt 2 – Schätzung der Anzahl an Patienten in der GKV-Population [GKV-Population]

Um die Patientenzahl in der GKV für die bewertungsrelevante Population (GKV-Population) zu berechnen, wurde der Anteil aller GKV-Versicherten im Jahr 2025 an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 bestimmt und auf das Jahr 2026 übertragen. Dafür wurde auf Angaben des Statistischen Bundesamts sowie des Bundesministeriums für Gesundheit zurückgegriffen [22, 23]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung betrug der Bevölkerungsstand am 31.12.2025 83.355.600 Einwohner [22]. Insgesamt waren

74.715.569 Personen in der GKV versichert [23]. Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von 89,63 %[1]. Die Multiplikation der Patientenzahlen aus Schritt 1 mit diesem Anteil ergab die geschätzte Anzahl der bewertungsrelevanten Patientenpopulation in der GKV.

Im Ergebnis resultiert eine geschätzte **GKV-Population** von **351 – 363 Patienten** ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ in Deutschland für das Jahr 2026 [5].

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu Angaben aus früheren Beschlüssen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine früheren Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die bewertungsrelevante Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Für den Wirkstoff **Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®)** liegen jedoch Patientenzahlen eines früheren Beschlusses vor [25], die mit einer Spanne von 45 – 65 Patienten, die für eine Behandlung mit Zolgensma® in Frage kommen[2], insgesamt deutlich niedriger als die im vorliegenden Dossier hergeleiteten Patientenzahlen sind. Der Hauptgrund für diese Diskrepanz ist, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung von Zolgensma® im Jahr 2021 weder auf Registerdaten noch auf Daten eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings zurückgegriffen werden konnte, so dass die damalige Schätzung der Patientenzahlen der für die Behandlung mit Zolgensma® in Frage kommenden Patienten ausschließlich auf einer Schätzung der **inzidenten symptomatischen** Patienten beruhte. Die Nichtberücksichtigung der prävalenten sowie präsymptomatischen Patienten, die ebenfalls für eine Behandlung mit Zolgensma® in Frage kommen, hatte zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation für Zolgensma® geführt [26].

Das inzwischen flächendeckend eingeführte Neugeborenen-Screening kann als umfassendste und damit verlässlichste Datengrundlage für die Inzidenz betrachtet werden. Mit dem SMArtCARE-Register hingegen werden alle prävalenten SMA-Patienten in Deutschland erfasst. Die Nutzung dieser beiden robusten Datengrundlagen, die bereits für die oben beschriebene Herleitung der Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation des vorliegenden Dossiers genutzt wurde, ermöglicht daher nun auch eine fundierte Herleitung der Patientenzahlen der für eine Behandlung mit Zolgensma® in Frage kommenden GKV-Population:

[1] Aufgrund der verfügbaren Daten zur Anzahl des Bevölkerungsstands sowie der GKV-Versicherten konnten die Patienten unter 18 Jahren nicht weiter differenziert werden.
[2] Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Neuberechnung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Zolgensma® in Frage kommen

Tabelle 3-5: Neuberechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Zolgensma®

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens	1.448 – 1.478	1.298 – 1.325

Zur Neuberechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Zolgensma® (Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens) für das Jahr 2026 (Tabelle 3-5) wurde die Anzahl der Patienten in der bewertungsrelevanten Population dieses Dossiers (Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) im Jahr 2026 von der Gesamtzahl aller SMA-Patienten im Jahr 2026 abgezogen.

Die Berechnung erfolgte in 2 Schritten:

Schritt 1 – Hochrechnung der prävalenten Patienten auf das Jahr 2026 [Zielpopulation]

Für die Hochrechnung der Prävalenz der Gesamtpopulation aller SMA-Patienten auf das Jahr 2026 wurde die Anzahl der geschätzten Gesamtzahl aller inzidenten SMA-Patienten für das Jahr 2026 zur Gesamtzahl aller prävalenten SMA-Patienten des Jahres 2025 addiert [5].

Die Gesamtzahl der inzidenten SMA-Patienten im Jahr 2026 wurde analog zu Schritt 1 für die bewertungsrelevante Patientenpopulation des vorliegenden Dossiers (siehe oben) geschätzt, indem auf Grundlage der niedrigsten und höchsten in der Literatur berichteten Inzidenz (12,05 bzw. 14,58 pro 100.000 Personen) und der prognostizierten Anzahl der Lebendgeborenen für das Jahr 2026 (639.494) eine Spanne berechnet wurde [5].

Aus der Berechnung resultiert eine geschätzte Spanne von **77 – 93 inzidenten SMA-Patienten insgesamt** im Jahr 2026 (Untergrenze: 12,05 × 639.494 / 100.000; Obergrenze: 14,58 × 639.494 / 100.000) [5].

Die Anzahl der prävalenten SMA-Patienten des Jahres 2025 beträgt 1.776 Patienten (Tabelle 3-1). Folglich ergibt sich eine Spanne von **1.853 – 1.869 SMA-Patienten insgesamt** für das Jahr 2026 (Untergrenze: 1.776 + 77; Obergrenze: 1.776 + 93) [5].

Nach Abzug der Anzahl der Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ (bewertungsrelevante Patientenpopulation des vorliegenden Dossiers: 391 – 405 Patienten; Tabelle 3-4) resultiert eine Spanne von **1.448 – 1.478** Patienten[3] in der **Zielpopulation von Zolgensma®** in Deutschland für das Jahr 2026 (Untergrenze: 1.853 – 405; Obergrenze: 1.869 – 391) [5].

Schritt 2 – Schätzung der Anzahl an Patienten in der GKV-Population [GKV-Population]

Die Schätzung der Patientenzahl in der GKV für die Zielpopulation von Zolgensma® erfolgte ebenfalls analog zu Schritt 2 der Herleitung für die bewertungsrelevante Patientenpopulation des vorliegenden Dossiers (siehe oben).

Durch Multiplikation der 1.448 – 1.478 Patienten in der Zielpopulation von Zolgensma® mit dem Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich eine geschätzte **GKV-Population** von **1.298 – 1.325 Patienten** für **Zolgensma®** in Deutschland für das Jahr 2026 [5].

Die Beschlusstexte zu den Wirkstoffen Nusinersen und Risdiplam liefern mit 1.010 – 1.200 [27] bzw. 990 – 2.140 [28] Patientenzahlen in vergleichbarer Höhe. Bei beiden Beschlüssen gilt es zu berücksichtigen, dass für präsymptomatische Patienten mit 5q-assoziierter SMA und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens keine Daten vorlagen. Dies führt zu einer potenziellen Unterschätzung der dort dargestellten Patientenzahlen.

Vor diesem Hintergrund sind aus Sicht von Novartis die **Patientenzahlen des ursprünglichen Beschlusses zu Zolgensma®** [25] von 45 – 65 Patienten in der GKV-Population auf **1.298 – 1.325** Patienten in der GKV-Population **anzupassen**.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

[3] Diese Population entspricht derjenigen SMA-Population, die bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V durch den G-BA bewertet worden ist (Vorgangsnummer: 2021-05-15-D-679; Beschluss vom 04.11.2021).

Die Hochrechnung der inzidenten (Tabelle 3-6) und prävalenten Patienten (Tabelle 3-7) in der **bewertungsrelevanten Population des vorliegenden Anwendungsgebiets** auf die nächsten 5 Jahre erfolgte analog zur Hochrechnung der Patientenzahlen in Schritt 1 (siehe oben).

Es gilt auch hier wieder zu berücksichtigen, dass aufgrund der verfügbaren Daten keine weitere Eingrenzung der inzidenten Patienten auf Patienten ab einem Alter von 2 Jahren vorgenommen werden konnte. Dies führt zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen.

Tabelle 3-6: Änderungen der SMA-Inzidenz (≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	Untergrenze	Obergrenze
2027	12,05 × 616.579 / 100.000 × 0,3 = 22	14,58 × 616.579 / 100.000 × 0,4 = 36
2028	12,05 × 593.665 / 100.000 × 0,3 = 21	14,58 × 593.665 / 100.000 × 0,4 = 35
2029	12,05 × 570.751 / 100.000 × 0,3 = 21	14,58 × 570.751 / 100.000 × 0,4 = 33
2030	12,05 × 547.836 / 100.000 × 0,3 = 20	14,58 × 547.836 / 100.000 × 0,4 = 32
2031	12,05 × 524.922 / 100.000 × 0,3 = 19	14,58 × 524.922 / 100.000 × 0,4 = 31
Quelle: [5, 21]		

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten einen stetigen Rückgang der Inzidenz, der jedoch allein auf die fallende Geburtenrate zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse zur Prävalenz aus der Registerdatenanalyse liefern eine valide Grundlage zur Abschätzung der Änderungen hinsichtlich der SMA-Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre (Tabelle 3-7). Zur Berechnung wurde für jedes Jahr die jährliche Anzahl an inzidenten Patienten (zur Kalkulation siehe Tabelle 3-6) zur Prävalenz des Vorjahres addiert.

Tabelle 3-7: Änderungen der SMA-Prävalenz (≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ) in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	Untergrenze			Obergrenze		
Jahr	Prävalenz Vorjahr	Inzidenz	Prävalenz aktuelles Jahr	Prävalenz Vorjahr	Inzidenz	Prävalenz aktuelles Jahr
2027	391	22	413	405	36	441
2028	413	21	435	441	35	476
2029	434	21	456	475	33	509
2030	455	20	475	509	32	541
2031	475	19	494	541	31	572
Quelle: [5]						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)	Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 Kopien des *SMN2*-Gens und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ	Kein Zusatznutzen beansprucht	351 – 363

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die bewertungsrelevante Patientenpopulation wird kein Zusatznutzen beansprucht, da keine Evidenz für den Vergleich von Onasemnogen abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 im Detail beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Informationen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 sind im EU-Dossier (JCA-MP-2024-12 Version 0.4) hinterlegt und wurden für das EU-Dossier über relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank PubMed identifiziert. Zusätzlich wurden für das EU-Dossier die aktuellen Versionen der jeweiligen nationalen Leitlinien – für Deutschland: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter“ – als Primärliteratur herangezogen.

Die Informationen der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierten vorwiegend auf der Registerdatenanalyse sowie Literaturangaben zur Inzidenz. Hierfür wurde in der Datenbank Medline sowie im Internet recherchiert. Zusätzlich wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Die Treffer wurden hinsichtlich passender Studienpopulation und epidemiologischer Kennzahlen selektiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Novartis Pharma AG. Dossier of the Joint Clinical Assessment of a Medicinal Product - Intrathecal onasemnogene abeparvovec (Itvisma®) in the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) - JCA-MP-2024-12 Version 0.4. 2025.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Itvisma® 1,2 × 10^14 Vektorgenome Injektionslösung (Stand: 06/2026). 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-054. 2025.
4. SMArtCARE. Registerdatenanalyse. 2025.
5. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu dem Abschnitt 3.2 des Moduls 3 für Onasemnogen abeparvovec im Anwendungsgebiet SMA. 2026.
6. Pechmann A, Konig K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):18. Epub 20190121.
7. Becker B, Cordts I, Becker J, Gunther R, Baumann M, Bernert G, et al. Phenotypic intrafamilial variability of 5q-associated spinal muscular atrophy: A systematic multicentre sibling study. J Neuromuscul Dis. 2025:22143602251370577. Epub 20250912.
8. Novartis Pharma GmbH. Study Protocol: Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvovec in Germany. 2025.
9. SMArtCARE. Empfehlungen zur Verlaufsbeobachtung von pädiatrischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie. 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec. 2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplam (Spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. 2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL): Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. 2026.
15. Bzdok J, Czibere L, Burggraf S, Pauly N, Maier EM, Roschinger W, et al. A Modular Genetic Approach to Newborn Screening from Spinal Muscular Atrophy to Sickle Cell Disease-Results from Six Years of Genetic Newborn Screening. Genes (Basel). 2024;15(11). Epub 20241113.
16. Muller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Glaser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):109-117.
17. Muller-Felber W, Blaschek A, Schwartz O, Glaser D, Nennstiel U, Brockow I, et al. Newbornscreening SMA - From Pilot Project to Nationwide Screening in Germany. J Neuromuscul Dis. 2023;10(1):55-65.
18. Tesorero R, Janda J, Horster F, Feyh P, Mutze U, Hauke J, et al. A high-throughput newborn screening approach for SCID, SMA, and SCD combining multiplex qPCR and tandem mass spectrometry. PLoS One. 2023;18(3):e0283024. Epub 20230310.
19. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. J Neuromuscul Dis. 2019;6(4):503-515.
20. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Glaser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):153. Epub 20210331.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis). Lebendgeborene nach Geschlecht. 2025.
22. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand Deutschland. 2026.
23. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Monatswerte Januar - Dezember 2025). 2026.
24. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul Disord. 2018;28(3):208-215. Epub 20180111.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2021.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Risdiplam (Spinale Muskelatrophie). 2021.

Weitere Quellen für Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:

Weitere Quellen für Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 sind im EU-Dossier (JCA-MP-2024-12 Version 0.4) im Abschnitt „6 References“ auf S. 457ff hinterlegt.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Vorbemerkung

Die Dossiervorlage ist für die Kostendarstellung von Therapien ausgelegt, die entweder zeitlich auf eine Behandlungs- und Wirkdauer von unter einem Jahr begrenzt sind, dauerhaft angewendet werden (kontinuierlich) oder zwar zeitlich begrenzt sind, aber länger als ein Jahr durchgeführt werden. Die Therapiesituation mit Onasemnogen abeparvovec weicht grundsätzlich hiervon ab:

1. Es handelt sich bei Onasemnogen abeparvovec um eine Gentherapie, die einmalig verabreicht wird.

2. Die Effekte der Therapie mit Onasemnogen abeparvovec sind langfristig anhaltend.

Die spezielle Therapiesituation bei der Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec lässt sich als „Jahrestherapiekosten“, wie in der Dossiervorlage vorgesehen, nur eingeschränkt bzw. nicht adäquat abbilden. Die Kosten fallen nur einmalig zu Beginn der Behandlung an, während die Therapieeffekte langanhaltend sind [1-3]. Insbesondere aufgrund der Dauertherapie mit Nusinersen und Risdiplam als zweckmäßige Vergleichstherapie müssen die langanhaltenden Therapieeffekte der Einmalgabe von Onasemnogen abeparvovec in der Kostenbetrachtung berücksichtigt werden, um eine verzerrte Kostendarstellung zu verhindern.

Um die besondere Therapiesituation im vorliegenden Dossier adäquat abzubilden, erfolgt in den Tabellen zu Behandlungsdauer und Verbrauch in allen Darstellungen des Dosierungsschemas und der Therapiekosten eine Aufgliederung zwischen dem ersten Therapiejahr („Jahr 1“) und den Folgejahren („ab Jahr 2“).

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)	bewertungs-relevante Patienten-population	einmalige Gabe	Jahr 1: 1	Jahr 1: 1	Jahr 1: 1
			ab Jahr 2: 0[a]	ab Jahr 2: 0[a]	ab Jahr 2: 0[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen (Spinraza™)	bewertungs-relevante Patienten-population	*Niedrigdosisschema:*			
		Jahr 1: Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	Jahr 1: 6,5	Jahr 1: 1	Jahr 1: 6,5
		Jahr 2: Erhaltungs-	ab Jahr 2: 3	ab Jahr 2: 1	ab Jahr 2: 3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
		dosis einmal alle vier Monate			
		Hochdosisschema:			
		Jahr 1: Tag 0, 14, ab dann alle vier Monate	Jahr 1: 5	Jahr 1: 1	Jahr 1: 5
		Jahr 2: Erhaltungs-dosis einmal alle vier Monate	ab Jahr 2: 3	ab Jahr 2: 1	ab Jahr 2: 3
Risdiplam (Evrysdi®)	bewertungs-relevante Patienten-population	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1	365
BSC	bewertungs-relevante Patienten-population	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich			

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

BSC, Best Supportive Care

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-9 sind die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Itvisma® sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Nusinersen, Risdiplam und Best-Supportive-Care (BSC) dargestellt. Für detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 3.1.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Itvisma® sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Nusinersen und Risdiplam wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 4-6]. Auf die Darstellung der Kosten der BSC wird verzichtet, da nur ein sehr geringer Anteil an SMA-Patienten nicht mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

behandelt wird [7] und BSC zudem patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar ist. Dieses Vorgehen entspricht der gängigen Praxis bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a im vorliegenden Anwendungsgebiet [8-10].

Zu bewertendes Arzneimittel

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)

Itvisma® ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab 2 Jahren und älter mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen [1]. Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Itvisma® als einmalige Bolusinjektion intrathekal über etwa 1 bis 2 Minuten verabreicht [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Nusinersen (Spinraza™)

Nusinersen wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet [4]. Es steht ein Niedrigdosisschema und ein Hochdosisschema zur Verfügung.

Für das Niedrigdosisschema werden in der Aufsättigungsphase Dosen von 12 mg Nusinersen (5 ml) je Anwendung an den Tagen 0, 14, 28 und 63 als intrathekale Anwendung mittels Lumbalpunktion verabreicht. Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss mit einer Dosis von 12 mg (5 ml), die alle 4 Monate intrathekal appliziert wird [4]. Demnach ergeben sich für das Niedrigdosisschema 6,5 Behandlungen im ersten Therapiejahr und 3 Behandlungen pro Jahr ab dem 2. Therapiejahr.

Für das Hochdosisschema werden in der Aufsättigungsphase Dosen von 50 mg Nusinersen (5 ml) je Anwendung an den Tagen 0 und 14 als intrathekale Anwendung mittels Lumbalpunktion verabreicht. Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss mit einer Dosis von 28 mg (5 ml) als intrathekale Applikation alle 4 Monate [4]. Demnach ergeben sich für das Hochdosisschema 5 Behandlungen im ersten Therapiejahr und 3 Behandlungen pro Jahr ab dem 2. Therapiejahr.

Risdiplam (Evrysdi®)

Risdiplam (Evrysdi®) ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des *SMN2*-Gens [5, 6]. Risdiplam ist als Pulver und als Tablette erhältlich und wird einmal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige

Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)	bewertungsrelevante Patientenpopulation	Jahr 1: 1	Jahr 1: $1{,}2 \times 10^{14}$ vg (3 ml)	Jahr 1: $1{,}2 \times 10^{14}$ vg (3 ml)
		ab Jahr 2: 0[a]	ab Jahr 2: 0[a]	ab Jahr 2: 0[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (Spinraza™)	bewertungsrelevante Patientenpopulation	*Niedrigdosisschema:*		
		Jahr 1: 6,5	Jahr 1: 12 mg (5 ml)	Jahr 1: 78 mg (33,5 ml) (≙ 6,5 ILO à 12 mg)
		ab Jahr 2: 3	ab Jahr 2: 12 mg (5 ml)	ab Jahr 2: 36 mg (15 ml) (≙ 3 ILO à 12 mg)
		Hochdosisschema:		
		Jahr 1: 5	Jahr 1: 50 mg + 28 mg (je 5 ml)	Jahr 1: 184 mg (25 ml) (≙ 2 ILO à 50 mg + 3 ILO à 28 mg)
		ab Jahr 2: 3	ab Jahr 2: 28 mg (5 ml)	ab Jahr 2: 84 mg (15 ml) (≙ 3 ILO à 28 mg)
Risdiplam (Evrysdi®)	bewertungsrelevante Patienten-	365	0,25 mg/kg – 5 mg	1.123,74 mg – 1.825 mg (≙ 365 PLE bzw. FTA)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	population			
BSC	bewertungsrelevante Patientenpopulation	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
a: Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt. BSC, Best Supportive Care; FTA, Filmtabletten; ILO, Injektionslösung; mg, Milligramm; ml, Milliliter; PLE, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; vg, Vektorgenome				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die Dosis Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) $1{,}2 \times 10^{14}$ Vektorgenome (vg) in 3 ml Lösung [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Nusinersen (Spinraza™)

Für das Niedrigdosisschema von Spinraza™ beträgt die empfohlene Dosis pro Gabe laut Fachinformation 12 mg, was einer Durchstechflasche von 5 ml (1 Packung) entspricht [4]. In der Aufsättigungsphase werden 4 Packungen benötigt (an den Tagen 0, 14, 28, 63) und im weiteren Verlauf des ersten Therapiejahres alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis, was 2,5 weiteren Packungen entspricht. Demnach entfallen beim Niedrigdosisschema auf das erste Therapiejahr 6,5 Packungen Spinraza™ (≙ 78 mg). Ab dem zweiten Therapiejahr erfolgt die Gabe dann alle 4 Monate, wodurch 3 Packungen pro Jahr benötigt werden (≙ 36 mg).

Für das Hochdosisschema beträgt die empfohlene Dosis pro Gabe laut Fachinformation 50 mg in der Aufsättigungsphase und 28 mg in der Erhaltungsphase [4]. In der Aufsättigungsphase werden 2 Packungen benötigt (an den Tagen 0 und 14) und im weiteren Verlauf des ersten Therapiejahres alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis, was 3 weiteren Packungen entspricht. Demnach entfallen beim Hochdosisschema auf das erste Therapiejahr 5 Packungen Spinraza™

(≙ 184 mg). Ab dem zweiten Therapiejahr erfolgt die Gabe dann alle 4 Monate, wodurch 3 Packungen pro Jahr benötigt werden (≙ 84 mg).

Risdiplam (Evrysdi®)

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Risdiplam für Patienten, die älter als zwei Jahre sind und weniger als 20 kg wiegen, 0,25 mg pro kg Körpergewicht. Bei Patienten, die älter als zwei Jahre und schwerer als 20 kg sind, wird eine fixe, vom Körpergewicht unabhängige Dosis von 5 mg täglich oral angewendet [5, 6].

Da in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation [„Patienten ab 2 Jahren …“] beide Dosierungsvarianten zur Anwendung kommen können, wurde für die Darstellung des Jahresverbrauchs eine Spanne berechnet: Sie reicht vom minimalen Verbrauch (basierend auf dem durchschnittlichen Gewicht eines 2 Jahre alten Kindes) bis zum maximalen Jahresverbrauch (fixe Tagesdosis von 5 mg).

Für die untere Grenze der Verbrauchsspanne wurde das durchschnittliche Körpergewicht eines 2 Jahre alten Kindes berücksichtigt. Hierzu wurden die Daten der vom Robert Koch-Institut durchgeführten KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland aus dem Jahr 2013 herangezogen [11]. Demnach wiegen 2 Jahre alte Jungen im Durchschnitt 12,68 kg und 2 Jahre alte Mädchen 11,95 kg, woraus sich ein Mittelwert von 12,315 kg ergibt.

Die untere Grenze des durchschnittlichen Jahresverbrauchs ergibt sich somit aus der minimalen Dosierung von 0,25 mg/kg und dem durchschnittlichen Körpergewicht eines 2 Jahre alten Kindes (0,25 mg/kg × 12,315 kg × 365 Tage) und beträgt 1123,74 mg pro Jahr. Die obere Grenze der Verbrauchsspanne liegt bei 1.825 mg und basiert auf der maximalen Fixdosis (5 mg × 365 Tage).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am

Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Onasemnogen abeparvovec	ITVISMA 1,2 × 10^{14} Vektorgenome Injektionslösung 1 St | 3,0 ml PZN: 20407620 1.648.150,00 € (KHAEP 1.385.000,00 € + 19 % MwSt.)	1.648.150,00 €
Nusinersen	SPINRAZA 12 mg Injektionslösung 1 St | 12 mg PZN: 12561175 AVP: 79.681,70 €	79.679,93 € [1,77 €]
	SPINRAZA 28 mg Injektionslösung 1 St | 28 mg PZN: 20107384 AVP: 79.681,70 €	79.679,93 € [1,77 €]
	SPINRAZA 50 mg Injektionslösung 1 St | 50 mg PZN: 20107409 AVP: 143.418,10 €	143.416,33 € [1,77 €]
Risdiplam	EVRYSDI 0,75 mg/ml Plv.z.H.e.L.z.Einn.ab 0 Monaten 1 St | 60 mg PZN: 18360880 AVP: 8.407,43 €	7.928,85 € [1,77 €; 476,81 €]
	EVRYSDI 5 mg Filmtabletten 28 St | 5 mg PZN: 18667845 AVP: 19.539,47 €	18.425,13 € [1,77 €; 1.112,57 €]
BSC	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	
AVP, Apothekenverkaufspreis; BSC, Best Supportive Care; KHAEP, Krankenhauseinkaufspreis; MwSt., Mehrwertsteuer; mg, Milligramm; ml, Milliliter; PZN, Pharmazentralnummer; St, Stück Stand Lauer-Taxe: 01.07.2026		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 zeigen die derzeit aktuellen Krankenhauseinkaufspreise (KHAEP) für Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) bzw. den derzeit aktuellen Apothekenverkaufspreis (AVP) für Nusinersen (Spinraza™) und Risdiplam (Evrysdi®) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.07.2026. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)

Das zu bewertende Arzneimittel Onasemnogen abeparvovec wird derzeit ausschließlich stationär eingesetzt und im Direktvertrieb an die Krankenhausapotheken abgegeben. Daher unterliegt es nicht der Arzneimittelpreisverordnung (vgl. § 1 Abs. 3 Nr. 1 Arzneimittelpreisverordnung) und es fällt weder ein Apothekenabschlag noch ein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V an.

Der KHAEP beträgt für jeden Patienten 1.385.000,00 € (Packungspreis unabhängig vom Gewicht des Patienten). Zusätzlich fällt auf den Produktpreis die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % an, sodass sich Kosten für die GKV pro Packung in Höhe von 1.648.150,00 € ergeben (= 1.385.000,00 € × 1,19).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Nusinersen (Spinraza™)

Der AVP einer Packung 5 ml Packung Spinraza™ mit 12 bzw. 28 mg Nusinersen beläuft sich auf 79.681,70 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (1,77 €) entstehen Kosten in Höhe von 79.679,93 €.

Der AVP einer Packung 5 ml Packung Spinraza™ mit 50 mg Nusinersen beläuft sich auf 143.418,10 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (1,77 €) entstehen Kosten in Höhe von 143.416,33 €.

Risdiplam (Evrysdi®)

Der AVP von Risdiplam (Evrysdi®) liegt für eine Packung mit 60 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung bei 8.407,43 €. Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (476,81 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1a SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 7.928,85 €.

Für die Packung mit 28 Tabletten à 5 mg liegt der AVP von Risdiplam (Evrysdi®) bei 19.539,47 €. Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts (1.112,57 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 18.425,13 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen-Abeparvovec (Itvisma®)	bewertungs-relevante Patientenpopulation	Test auf AAV9-Antikörper	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
		immunmodulatorische Prä- und Begleit-medikation mit einem Kortikosteroid	Jahr 1: Kontinuierlich für 59 Tage (zusammengesetzt aus 1 Tag Prämedikation, 30 Tage Postmedikation und 28 Tage Ausschleichen der Therapie) ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 59 ab Jahr 2: 0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		Lumbalpunktion	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (Spinraza™)	bewertungs-relevante Patientenpopulation	Lumbalpunktion	Je Gabe zur Verabreichung der Medikation	Aufsättigungs-dosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 5 – 6,5[a] Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 3
Risdiplam (Evrysdi®)	bewertungs-relevante Patientenpopulation	-	-	-
BSC	bewertungs-relevante Patientenpopulation	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich		
a: Spanne aus Niedrigdosisschema und Hochdosisschema BSC, Best Supportive Care				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)

Vor der Verabreichung von Onasemnogen abeparvovec muss laut Fachinformation ein AAV9-Antikörpertest mit einem entsprechend validierten Verfahren durchgeführt werden [1], für den jedoch bislang keine Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog existiert.

Des Weiteren ist eine immunmodulatorische Vor- und Begleitbehandlung mit einem Kortikosteroid erforderlich [1]. Die Kosten für diese immunmodulatorische Therapie hängen vom Körpergewicht des Patienten und der jeweiligen Therapiedauer ab, sodass sie individuell variieren und nicht quantifiziert werden können.

Ferner entstehen bei der stationären Anwendung von Itvisma® laut Fachinformation zusätzliche GKV-Leistungen durch die intrathekale Verabreichung mittels Lumbalpunktion [1], die über die entsprechenden Diagnosis Related Groups (DRG)-Fallpauschalen abgedeckt sind. Daher können die damit verbundenen Einzelkosten nicht eindeutig ausgewiesen werden. Die für die Abrechnung SMA-spezifischer Therapien am häufigsten herangezogene Fallpauschale bei der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) ist die DRG

B85D „Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC oder ein Belegungstag, ohne komplexe Diagnose“ [12].

Nusinersen (Spinraza™)

Bei der überwiegend stationär durchgeführten Anwendung des Wirkstoffs Nusinersen (Spinraza™) [13] entstehen laut Fachinformation zusätzliche GKV-Leistungen durch die intrathekale Verabreichung mittels Lumbalpunktion [4], die über die entsprechenden Fallpauschalen abgedeckt ist. Die für die Abrechnung SMA-spezifischer Therapien bei der Anwendung von Nusinersen am häufigsten herangezogene Fallpauschale ist die DRG B85D [14]. Pro Verabreichung von Nusinersen kann von einer durchschnittlichen Verweildauer von 1,23 Tagen ausgegangen werden [14].

Für die ambulant durchgeführte Anwendung von Nusinersen existiert keine Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog. Daher können die damit verbundenen Einzelkosten nicht eindeutig ausgewiesen werden.

Risdiplam (Evrysdi®)

Für die Verabreichung von Risdiplam (Evrysdi®) entstehen keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen. Allerdings können die Gesamtkosten für die GKV je nach individueller Vereinbarung zwischen den jeweiligen Kostenträgern und dem Deutschen Apothekerverband variieren [15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)	bewertungs-relevante Patienten-population	Test auf AAV9-Antikörper	- [a]
		immunmodulatorische Prä- und Begleit-medikation mit einem Kortikosteroid	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich
		Lumbalpunktion	Nicht quantifizierbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nusinersen (Spinraza™)	bewertungs-relevante Patienten-population	Lumbalpunktion	Nicht quantifizierbar
Risdiplam (Evrysdi®)	bewertungs-relevante Patienten-population	-	-
BSC	bewertungs-relevante Patienten-population	Nicht quantifizierbar, da patientenindividuell unterschiedlich	

a: Wird von der Novartis Pharma GmbH zur Verfügung gestellt, daher existiert keine Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog.
BSC, Best Supportive Care

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®)	bewertungs-relevante Patienten-population	Jahr 1: 1.648.150,00 €	-	-	Jahr 1: 1.648.150,00 €
		ab Jahr 2: 0,00 €	-	-	ab Jahr 2: 0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen (Spinraza™)	bewertungs-relevante Patienten-population	*Niedrigdosisschema:*			
		Jahr 1: 517.919,55 €	-	-	Jahr 1: 517.919,55 €
		ab Jahr 2: 239.039,79 €	-	-	ab Jahr 2: 239.039,79 €
		Hochdosisschema:			
		Jahr 1: 525.872,45 €	-	-	Jahr 1: 525.872,45 €
		ab Jahr 2: 239.039,79 €	-	-	ab Jahr 2: 239.039,79 €
Risdiplam (Evrysdi®)	bewertungs-relevante Patienten-population	148.499,43€ – 241.169,19 €	-	-	148.499,43€ – 241.169,19 €
BSC	bewertungs-relevante Patienten-population	Nicht bezifferbar, da patientenindividuell unterschiedlich			
BSC, Best Supportive Care					

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert [16].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit der Einführung des Neugeborenenscreenings für SMA beginnt eine zielgerichtete Behandlung bei den meisten Patienten aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Verfügbarkeit zugelassener und wirksamer Therapieoptionen (Spinraza™, Evrysdi® und Zolgensma®) sehr früh, d.h. bereits kurz nach der Geburt. Unmittelbar nach der Markteinführung von Itvisma®, wenn auch ältere, bereits prävalente SMA-Patienten – die bisher entweder gar nicht oder mit Spinraza™ bzw. Evrysdi® behandelt wurden – auf Itvisma® umgestellt werden können, kann es kurzfristig zu einem Anstieg der mit Itvisma® behandelten Patienten kommen. Dieser wird sich anschließend wieder nivellieren, da es sich bei Itvisma® um eine Einmaltherapie handelt und der Patientenpool in den kommenden Jahren aufgrund der sinkenden Zahl inzidenter SMA-Patienten weiter abnehmen wird. Hinzu kommt, dass sich aufgrund der weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen die tatsächliche Anzahl der Patienten, die in Zukunft mit Itvisma® behandelt werden, ebenfalls nicht zuverlässig vorhersagen lässt.

Des Weiteren gelten laut Fachinformation von Itvisma® Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile als einzige Kontraindikationen für die Therapie [1]. Es gibt keine Angaben darüber, wie viele Patienten im Anwendungsgebiet von diesen Kontraindikationen betroffen sind. Aufgrund des großen therapeutischen Bedarfs in diesem Bereich ist jedoch anzunehmen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund solcher Einschränkungen von einer Behandlung mit Itvisma® ausgeschlossen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da der erwartete Versorgungsanteil von Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) bei Patienten ab 2 Jahren mit 5q-assoziierter SMA mit ≥ 4 *SMN2*-Genkopien und SMA Typ 2, Typ 3, Typ 4 bzw. ohne definierten Typ derzeit nicht quantifiziert werden kann, können keine validen Angaben hinsichtlich sich ändernder Jahrestherapiekosten gemacht werden. Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die in Abschnitt 3.3.5 für Onasemnogen abeparvovec (Itvisma®) berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Patientenpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Itvisma® sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Nusinersen (Spinraza™) und Risdiplam (Evrysdi®) entnommen.

Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der AVP und KHAEP entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationstand 01.07.2026. Die Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V. Die Angaben für Itvisma® basieren auf firmeninternen Informationen und werden zum 01.08.2026 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Itvisma® 1,2 × 10^14 Vektorgenome Injektionslösung (Stand: 06/2026). 2026.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Zolgensma® 2 × 10^13 Vektorgenome/ml Infusionslösung (Stand: 03/2025). 2025.
3. Waldrop M, Escudero RB, Camarata R, Branic E, Mehl L, Ilic A, et al. Long-term Follow-up of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 from the START Trial (Poster Number: P278). Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical & Scientific Conference, 16–19 March 2025, Dallas, Texas, USA.2026.
4. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Spinraza™ 12/28/50 mg Injektionslösung (Stand: 01/2026). 2026 [Zuletzt aktualisiert 01/2026; abgerufen am 19.01.2026]; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/021589/spinrazatm-12-28-50-mg-injektionsloesung?query=Spinraza.
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Evrysdi® 5 mg Filmtabletten (Stand: 06/2025). 2025 [Zuletzt aktualisiert 06/2025; abgerufen am 19.01.2026]; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/025306/evrysdi-r-filmtabletten.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Evrysdi® Pulver für Lösung (Stand: 09/2025). 2025 [Zuletzt aktualisiert 09/2025; abgerufen am 19.01.2026]; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/023335/evrysdi-r-pulver-fuer-loesung.
7. Voigt-Muller C, Pfaffenlehner M, Bernert G, Cetin H, Hagenacker T, Kolbel H, et al. Treatment evolution in spinal muscular atrophy: insights from the SMArtCARE registry. Brain. 2025. Epub 20251223.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risdiplam (Spinale Muskelatrophie). 2021.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss 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) - Risdiplam (neues Anwendungsgebiet: Spinale Muskelatrophie, < 2 Monate). 2024.
11. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013.
12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH. InEK-Datenbrowser – Datenjahr 2025, unterjährige Datenlieferung DRG (Januar–September 2025).

Auswertung nach OPS-Code [6-00d.0]. 2026 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 03.03.2026]; Abrufbar unter: https://datenbrowser.inek.org/.
13. IQVIA. Novartis UniMax Competitor Study Zolgensma 2025 - Results, #3208954 March 2025. 2025.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH. InEK-Datenbrowser – Datenjahr 2025, unterjährige Datenlieferung DRG (Januar–September 2025). Auswertung nach OPS-Code [6-00a.d]. 2026 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 03.03.2026]; Abrufbar unter: https://datenbrowser.inek.org/.
15. Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek). 1. Ergänzungsvereinbarung vom 1. Mai 2025 zum Arzneiversorgungsvertrag (Stand 1. Mai 2024). 2025.
16. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2026.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Itvisma® entnommen [1].

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt. Die Behandlung sollte intrathekal mittels Lumbalpunktion durch medizinisches Fachpersonal erfolgen, das Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen hat.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Dauer der Haltbarkeit

Itvisma ist 2 Jahr haltbar.

Nach dem Auftauen

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden.

Es kann 14 Tage lang bei 2 °C bis 8 °C gekühlt in Originalverpackung gelagert werden. Bevor das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, ist das Empfangsdatum auf der Originalverpackung zu vermerken.

Nach dem Aufziehen der Dosis in die Spritze kann sie bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Innerhalb dieses 24 Stunden-Zeitraums ist ein maximaler Zeitraum von 5 Stunden ohne Kühlung zulässig. Wenn die Spritze mit dem Vektor nicht innerhalb dieses Zeitraums verwendet wird, muss sie entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren (≤ -60 °C). Sofort nach Erhalt im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung

- Verschüttetes Itvisma muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden und der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den nationalen Anforderungen zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.

- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zum Umgang mit biologischen Abfällen zu beseitigen.

- Alle Materialien, die mit Itvisma in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Anforderungen zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Vor der Verabreichung von Itvisma sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:

- AAV9 Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation),

- Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation),

- Kreatinin und

- Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Injektion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Das Nutzen-Risiko-Profil von Itvisma bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, die dauerhaft beatmet werden müssen und/oder nicht schlucken können, ist nicht erwiesen.

Da der Effekt der Behandlung in sich nicht teilenden Zellen andauert, sollten Patienten, die zuvor mit Onasemnogen abeparvovec (unabhängig von der Art der Anwendung) behandelt wurden, nicht mit Itvisma behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Itvisma wird als Einzeldosis von $1{,}2 \times 10^{14}$ vg verabreicht.

Immunmodulatorisches Therapieregime

Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Corticosteroiden empfohlen. Nach der Behandlung kann eine Erhöhung der Leberaminotransferasen oder eine

Verringerung der Thrombozytenzahl auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Corticosteroid-Gabe vor und nach der Injektion von Itvisma angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt nicht ausreichend auf das Äquivalent von 1 mg/kg/Tag oralem Prednisolon ansprechen, sollte basierend auf dem klinischen Verlauf des Patienten eine sofortige Konsultation mit einem Gastroenterologen oder Hepatologen und eine Anpassung an das empfohlene immunmodulatorische Therapieregime, einschließlich einer Dosiserhöhung, längerer Anwendungsdauer oder Verlängerung der Corticosteroid-Ausschleichung, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn eine orale Corticosteroidtherapie nicht vertragen wird oder nicht wirksam ist, kann ein intravenöses Corticosteroid als klinisch indiziert in Erwägung gezogen werden.

Verwendet der behandelnde Arzt ein anderes Corticosteroid anstelle von Prednisolon, sollten gegebenenfalls ähnliche Überlegungen und Ansätze zur ausschleichenden Corticosteroid-Dosierung nach 30 Tagen angewandt werden.

Die Behandlung sollte intrathekal mittels Lumbalpunktion durch medizinisches Fachpersonal erfolgen, das Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen hat.

Art der Anwendung

- Unmittelbar vor der Verabreichung den Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze aufziehen, Luft aus der Spritze entfernen, das Dosisvolumen von 3 ml in der Spritze bestätigen, die Spritze verschließen und an den Ort der Injektion des Patienten bringen.

- Es sollte eine Sedierung in Erwägung gezogen werden, wenn dies durch den klinischen Zustand des Patienten angezeigt ist.

- Es sollten bildgebende Verfahren zur Unterstützung der intrathekalen Injektion in Betracht gezogen werden.

- Den Patienten vor und nach der intrathekalen Injektion auf mögliche Anomalien im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion untersuchen, um schwerwiegende verfahrensbedingte Komplikationen zu vermeiden.

- Vor der Verabreichung sind 3 ml Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) mithilfe einer Lumbalpunktionsnadel zu entnehmen.

- Itvisma wird als Einzeldosis mittels intrathekaler Bolusinjektion über ungefähr 1 bis 2 Minuten verabreicht.

- Nach der intrathekalen Injektion wird die Trendelenburg-Lagerung (je nach klinischem Zustand des Patienten) empfohlen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile: Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden systemischen Immunantwort wird empfohlen, dass die Patienten vor der Injektion einen klinisch stabilen allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion, respiratorischer Status) aufweisen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Liegt eine akute (z. B. respiratorische) oder chronische, unkontrollierte Infektion vor, sollte die Behandlung mit Itvisma so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen und der Patient klinisch stabil ist. Zum Zeitpunkt der Injektion dürfen keine klinischen Anzeichen oder Symptome einer Infektion vorhanden sein.

Vorbestehende Immunität gegenüber AAV9

In klinischen Studien mit Itvisma mussten die Patienten zu Beginn der Studie einen Anti-AAV9-Antikörpertiter im Serum von ≤ 1:50 aufweisen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itvisma bei Patienten mit erhöhten Anti-AAV9-Antikörpertitern wurden beim Menschen nicht untersucht.

Lebertoxizität

Nach der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec als intrathekale Injektion wurde über Lebertoxizität berichtet, die sich im Allgemeinen in erhöhten ALT- und/oder AST-Werten manifestierte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Um mögliche Aminotransferase-Erhöhungen zu mildern, sollte jedem Patienten vor und nach der intrathekalen Injektion ein systemisches Corticosteroid verabreicht werden. Die immunvermittelte Lebertoxizität kann die Anpassung des immunmodulatorischen Regimes einschließlich einer längeren Anwendungsdauer, einer Dosiserhöhung oder einer Verlängerung der Corticosteroid-Ausschleichung erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung. Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten wurden in klinischen Studien zur intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec nicht untersucht.

Vor der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec sollte die Leberfunktion aller Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests beurteilt werden. Die Leberfunktion

sollte nach der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec mindestens 3 Monate und zu anderen Zeitpunkten, sofern dies klinisch indiziert ist, überwacht werden. Nach der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec sollten AST, ALT und Gesamtbilirubin im ersten Monat und während des gesamten Zeitraums der Corticosteroid-Ausschleichung wöchentlich beurteilt werden. Wenn der Patient am Ende der Ausschleichphase klinisch stabil ist und unauffällige Befunde aufweist, sollte die Leberfunktion einen weiteren Monat alle zwei Wochen überwacht werden. Das Ausschleichen von systemischen Corticosteroiden sollte nicht in Betracht gezogen werden, bis die AST/ALT-Spiegel weniger als 2 × ULN betragen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung sollten sofort klinisch untersucht und engmaschig überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung wird eine sofortige Konsultation mit einem Gastroenterologen oder Hepatologen und weitere Tests empfohlen (z. B. Albumin, Prothrombinzeit, PTT und INR).

Thrombozytopenie

Vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen wurden typischerweise innerhalb der ersten Woche nach der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec beobachtet. In den meisten Fällen betrug die Thrombozytenzahl > 75 × 109/l und stieg in den zwei Wochen nach der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec wieder bis auf den Ausgangswert an.

Die Thrombozytenzahl sollte vor der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec ermittelt und danach weiterhin regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat mindestens wöchentlich und wenn klinisch angezeigt, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Thrombotische Mikroangiopathie

Es kann eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) auftreten. Die TMA ist durch Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und akute Nierenschädigung gekennzeichnet. Eine simultane Aktivierung des Immunsystems (z. B. Infektionen, Impfungen) kann dazu beitragen.

Anzeichen und Symptome einer TMA sollten unverzüglich untersucht werden, da TMA einen lebensbedrohlichen oder tödlichen Ausgang haben kann.

Die Thrombozytopenie ist ein Hauptmerkmal der TMA, daher sollte die Thrombozytenzahl nach der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec regelmäßig überwacht werden und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer TMA wie Hypertonie, eine erhöhte Zahl von Blutergüssen, Krampfanfälle oder verminderte Urinausscheidung überwacht werden. Im Falle, dass diese Anzeichen und Symptome begleitend zu einer Thrombozytopenie auftreten, sollten weitere diagnostische Abklärungen auf hämolytische Anämie und Nierenfunktionsstörung unverzüglich vorgenommen werden. Bei klinischen Anzeichen, Symptomen und/oder Laborbefunden, die auf eine TMA hinweisen, sollte sofort ein

Hämatologe und/oder Nephrologe konsultiert werden, um die TMA wie klinisch angezeigt zu behandeln. Patienten und Betreuungspersonen sollten über die Anzeichen und Symptome einer TMA informiert und angewiesen werden, sich beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

Periphere sensorische Neuropathie

Bei der intrathekalen Injektion von Onasemnogen abeparvovec ist eine periphere sensorische Neuropathie aufgetreten. Die intrathekale Injektion von Onasemnogen abeparvovec kann zu sensorischen Symptomen führen (z. B. Taubheitsgefühl, Kribbeln, Prickeln oder Schmerzen in Armen, Händen, Beinen und/oder Füßen), wobei der Symptombeginn in klinischen Studien ungefähr drei Wochen nach der Injektion auftrat. Symptome, die eine Behandlung mit zusätzlichen Therapien erfordern, können fortbestehen, sich jedoch im Laufe der Zeit auch schrittweise verbessern (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Sensorische Symptome, die auf eine periphere sensorische Neuropathie hindeuten, können auch im Rahmen des natürlichen Verlaufs einer SMA auftreten.

Eine vollständige neurologische Abklärung und andere Untersuchungen und/oder eine symptomatische Behandlung sollten in Abhängigkeit vom klinischen Bild des Patienten in Erwägung gezogen werden. Patienten und Betreuungspersonen sollten über die Anzeichen und Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie informiert und angewiesen werden, den behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, wenn diese Symptome auftreten.

Risiko der Tumorigenität infolge der Vektorintegration

Es besteht ein theoretisches Risiko der Tumorigenität aufgrund der potenziellen Integration der AAV-Vektor-DNA von Onasemnogen abeparvovec in das Wirtsgenom.

Onasemnogen abeparvovec intrathekale Injektion besteht aus einem nicht replizierenden AAV9-Vektor, dessen DNA größtenteils in episomaler Form persistiert. Bei AAV-Gentherapien wurde über eine zufällige Integration rekombinanter AAV-Vektor-DNA in die menschliche DNA berichtet. Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist nicht bekannt, aber es wird anerkannt, dass einzelne Integrationsereignisse potenziell zu einem Risiko der Tumorigenität beitragen könnten.

Bisher wurden keine Fälle von Malignitäten im Zusammenhang mit einer Onasemnogen abeparvovec-Behandlung mittels intrathekaler Injektion berichtet. Im Falle eines Tumors sollte der Inhaber der Zulassung kontaktiert werden, um eine Anleitung zur Entnahme von Patientenproben für Testzwecke zu erhalten.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Patienten, die mit Onasemnogen abeparvovec mittels intrathekaler Injektion behandelt wurden, sollten kein Blut, keine Organe, keine Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itvisma bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Itvisma sorgfältig überlegt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation der Fachinformation). Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Itvisma bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden bei Kindern zwischen 6 Monaten und < 2 Jahren. Es liegen keine Daten bei Kindern < 6 Monate vor.

Erwachsene

Es liegen keine klinischen Studiendaten bei Patienten ab 18 Jahren und älter vor.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Onasemnogen abeparvovec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist nicht bekannt, ob Onasemnogen abeparvovec auf den Fötus übertragen werden könnte. Daher sollten Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, nur nach einer gründlichen Nutzen-Risiko-Bewertung mit Itvisma behandelt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Onasemnogen abeparvovec in der Muttermilch und über die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über den Einfluss von Onasemnogen abeparvovec auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Fertilitätsstudien hatte Onasemnogen abeparvovec in einer Dosis von $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg intravenös verabreicht keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Mäusen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Der Kontakt des Arzneimittels mit Medizinprodukten aus Polyvinylchlorid (PVC), Bisphenol-A (BPA), Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Latex muss vermieden werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Itvisma® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Gleichzeitig wird in Annex IIb des EPAR auf Abschnitt 4.2 der SmPC verwiesen: Die Behandlung mit Itvisma® sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.

Es sind die Anforderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V zu beachten [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR [3]. Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Verwendung von Itvisma in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Itvisma vermarktet wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Itvisma zu verordnen, abzugeben oder anzuwenden, das folgende Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird:

- Fachinformation
- Leitfaden für Ärzte

Der Leitfaden für Ärzte muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Vor Behandlungsbeginn:
    - Der Arzt sollte den Impfplan des Patienten bewerten;

- Informieren Sie die Betreuungsperson(en) über die Hauptrisiken von Itvisma und deren Anzeichen und Symptome, einschließlich Lebertoxizität, Thrombozytopenie, periphere sensorische Neuropathie und TMA; über die Notwendigkeit regelmäßiger Blutentnahmen; die Bedeutung von Corticosteroid-Medikamenten;

- Informieren Sie die Betreuungsperson(en) über die Notwendigkeit erhöhter Wachsamkeit bei der Prävention, Überwachung und Behandlung von Infektionen vor und nach der Anwendung von Itvisma;

- Patienten sollten auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden.

- Zum Zeitpunkt der Behandlung:

  - Prüfen Sie, ob der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten für die Verabreichung von Itvisma geeignet ist (z. B. Abklingen von Infektionen) oder ob ein Aufschub gerechtfertigt ist;

  - Überprüfen Sie, ob die Behandlung mit Corticosteroiden vor der Anwendung von Itvisma begonnen wurde.

- Nach der Behandlung:

  - Die Behandlung mit Corticosteroiden sollte mindestens 2 Monate fortgesetzt werden; und nicht ausgeschlichen werden, bis die ALT- und AST-Spiegel unter 2 × ULN, und alle anderen Werte z. B. Gesamtbilirubin unauffällig werden;

  - Eine engmaschige und regelmäßige Überwachung (klinisch und im Labor) des individuellen Patientenverlaufs sollte für mindestens 3 Monate durchgeführt werden;

  - Sofortige Beurteilung von Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstests und/oder Anzeichen oder Symptomen einer akuten Erkrankung;

  - Wenn Patienten nicht ausreichend auf Corticosteroide ansprechen oder wenn eine Leberschädigung vermutet wird, sollte der Arzt einen Gastroenterologen oder Hepatologen konsultieren;

  - Bei Verdacht auf TMA sollte ein Hämatologe und/oder Nephrologe konsultiert werden.

- Patienten und Betreuungspersonen sollten über die Anzeichen und Symptome einer peripheren sensorischen Neuropathie informiert werden und angewiesen werden, ihren behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, falls entsprechende Symptome

auftreten. Bei Verdacht auf eine periphere sensorische Neuropathie sollten in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten eine vollständige neurologische Untersuchung sowie weitere diagnostische Maßnahmen und/oder eine symptomatische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Itvisma vermarktet wird, allen Betreuungspersonen von Patienten, bei denen eine Behandlung mit Itvisma geplant ist oder die Itvisma erhalten haben, das folgende Patienteninformationspaket zur Verfügung gestellt wird:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen muss die folgenden Schlüsselbotschaften enthalten:

- Was ist SMA.
- Was ist Itvisma und wie wirkt es.
- Verständnis der Risiken von Itvisma.
- Behandlung mit Itvisma: Wichtige Informationen vor, am Tag der Behandlung und nach der Behandlung, einschließlich wann ein Arzt aufgesucht werden sollte.
- Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Behandlung mit Itvisma einen angemessenen allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen (z. B. Hydratations- und Ernährungszustand, keine Infektion), andernfalls muss die Behandlung möglicherweise verschoben werden.
- Itvisma kann das Risiko einer anormalen Blutgerinnung in kleinen Blutgefäßen (thrombotische Mikroangiopathie) erhöhen. Thrombotische Mikroangiopathie ist schwerwiegend und kann zum Tod führen. Informieren Sie sofort Ihren oder den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie Anzeichen und Symptome wie Blutergüsse, Krampfanfälle oder verminderte Urinausscheidung bemerken. Bei Ihnen oder Ihrem Kind wird mindestens einmal pro Woche innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung ein regelmäßiger Bluttest durchgeführt, um eine Abnahme der Blutplättchen, der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen, zu überprüfen. Abhängig von den Werten und anderen Anzeichen und Symptomen können weitere Untersuchungen erforderlich sein.
- Itvisma kann die Anzahl der Blutplättchen senken (Thrombozytopenie). Die Fälle traten im Allgemeinen innerhalb der ersten Woche nach der Verabreichung von Itvisma auf. Mögliche Anzeichen einer niedrigen Blutplättchenzahl, auf die Sie achten müssen, nachdem Sie oder Ihr Kind Itvisma erhalten hat, sind abnormale Blutergüsse oder Blutungen. Sprechen Sie mit Ihrem oder dem Arzt Ihres Kindes, wenn Sie länger als

gewöhnlich Anzeichen wie Blutergüsse oder Blutungen sehen, wenn Sie oder Ihr Kind verletzt wurde.

- Itvisma kann zu einem Anstieg der von der Leber produzierten Enzyme (Proteine im Körper) führen. In manchen Fällen kann Itvisma die Funktion der Leber beeinträchtigen und zu einer Schädigung der Leber führen. Mögliche Anzeichen, auf die Sie achten müssen, nachdem Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten haben, sind Erbrechen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes) oder verminderte Aufmerksamkeit. Informieren Sie sofort Ihren Arzt bzw. den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberschädigung hindeuten. Vor Beginn der Behandlung mit Itvisma wird bei Ihnen oder Ihrem Kind eine Blutuntersuchung durchgeführt, um zu überprüfen, wie gut die Leber arbeitet. Bei Ihnen bzw. Ihrem Kind werden außerdem für mindestens 3 Monate nach der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt, um einen Anstieg der Leberenzyme zu überwachen. Abhängig von den Werten und anderen Anzeichen und Symptomen können weitere Untersuchungen erforderlich sein.

- Sie bzw. Ihr Kind erhalten vor der Behandlung mit Itvisma und etwa 2 Monate oder länger nach der Behandlung mit Itvisma ein corticosteroidhaltiges Arzneimittel wie Prednisolon. Das Corticosteroid-Arzneimittel hilft, die Wirkungen von Itvisma, wie z. B. eine Erhöhung der Leberenzyme, die Sie bzw. Ihr Kind nach der Behandlung mit Itvisma entwickeln könnten, zu kontrollieren.

- Informieren Sie Ihren oder den Arzt Ihres Kindes im Falle von Erbrechen vor oder nach der Behandlung mit Itvisma, um sicherzustellen, dass Sie bzw. Ihr Kind die Corticosteroid-Dosis nicht verlieren.

- Vor und nach der Behandlung mit Itvisma ist es wichtig, Infektionen vorzubeugen, indem Situationen vermieden werden, die das Infektionsrisiko für den Patienten erhöhen könnten. Betreuungspersonen und enge Kontakte mit dem Patienten sollten Maßnahmen zur Infektionsprävention befolgen (z. B. Handhygiene, Husten-/Nies-Etikette, Begrenzung potenzieller Kontakte). Informieren Sie den Arzt sofort im Falle von Anzeichen und Symptomen, die auf eine Infektion hindeuten wie Atemwegsinfektion (Husten, Keuchen, Niesen, laufende Nase, Halsschmerzen oder Fieber) vor der Behandlung, da die Behandlung möglicherweise verschoben werden muss, bis die Infektion abgeklungen ist, oder wenn nach der Behandlung mit Itvisma Symptome auftreten, da dies zu medizinischen Komplikationen führen kann, die eine dringende ärztliche Behandlung erfordern.

- Informieren Sie Ihren Arzt oder den Arzt Ihres Kindes unverzüglich, wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind nach der Anwendung von Itvisma Taubheitsgefühle, Kribbeln, Missempfindungen oder Schmerzen in den Armen, Händen, Beinen und/oder Füßen auftreten. Dies können Anzeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie sein.

- Nützliche weiterführende Informationen (unterstützende Pflege, Ortsvereine).

- Kontakte des Arztes/Verschreibers.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU Safety Risk Management Plan des EPAR beschrieben [4]:

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Wichtige identifizierte Risiken		
Hepatotoxizität	Formulierung in Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8. und 5.3 der Fachinformation sowie in Abschnitten 2, 3 und 4 der Gebrauchsinformation Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für Ärzte Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Gezielter Follow-up-Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002 und COAV101A12308
Vorübergehende Thrombozytopenie	Formulierung in Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8. der Fachinformation sowie in Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für Ärzte Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Gezielter Follow-up-Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002 und COAV101A12308

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Thrombotische Mikroangiopathie	Formulierung in Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation sowie in Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für Ärzte Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Gezielter Follow-up-Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002 und COAV101A12308
Toxizität der Dorsalwurzelganglien/periphere sensorische Neuropathie	Formulierung in Abschnitten 4.4, 4.8. und 5.3 der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für Ärzte Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Gezielter Follow-up-Fragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002, Studie COAV101A12308 und Machbarkeitsstudie zu SMA-Registern
Tumorigenität aufgrund chromosomaler Integration	Formulierung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Es gibt keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002, Studie COAV101A12308 und Machbarkeitsstudie zu SMA-Registern
Langzeitsicherheit der Therapie mit Onasemnogene abeparvovec	Keine	Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie AVXS-101-LT-002 und Studie COAV101A12308

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es sind die Anforderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V zu beachten [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Itvisma® (Stand: 06/2026) sowie der EPAR inklusive der Annexe I – III (Stand 07/2026) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den

Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Itvisma® 1,2 × 10^14 Vektorgenome Injektionslösung (Stand: 06/2026). 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V - (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2026.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Itvisma - International non-proprietary name: Onasemnogene abeparvovec (Procedure No. EMEA/H/C/006498/0000): Annex I-III. 2026.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Itvisma - International non-proprietary name: Onasemnogene abeparvovec (Procedure No. EMEA/H/C/006498/0000). 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf AAV9-Antikörper	„Vor der Verabreichung von Itvisma **sind** Ausgangs-Laboruntersuchungen **erforderlich**, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • AAV9 Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test (siehe Abschnitt 4.4), • […]“ (Abschnitt 4.2, S. 2)	Ja
2	Leberwerte	„Vor der Verabreichung von Itvisma **sind** Ausgangs-Laboruntersuchungen **erforderlich**, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • […] • Leberfunktion: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		(siehe Abschnitt 4.4) • […]“ (Abschnitt 4.2, S. 2)	
3	Kreatininwerte	„Vor der Verabreichung von Itvisma **sind** Ausgangs-Laboruntersuchungen **erforderlich**, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • […] • Kreatinin • […]“ (Abschnitt 4.2, S. 3)	Ja
4	Großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl	„Vor der Verabreichung von Itvisma **sind** Ausgangs-Laboruntersuchungen **erforderlich**, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • […] • Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) (siehe Abschnitt 4.4)“ (Abschnitt 4.2, S. 3)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Information der Fachinformation ist Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Bis auf den Test auf AAV9-Antikörper, der von der Novartis Pharma GmbH zur Verfügung gestellt wird und für den daher keine Gebührenordnungsposition im EBM existiert, sind alle in Tabelle 3-16 genannten ärztlichen Leistungen durch den aktuell gültigen EBM abgebildet [2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2026 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Itvisma® 1,2 × 10^14 Vektorgenome Injektionslösung (Stand: 06/2026). 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2026. 2026 [Zuletzt aktualisiert 17.07.2026; abgerufen am 23.07.2026]; Abrufbar unter: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-3-ebm.pdf.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	**Studientitel**	**Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]**	**Status**	**Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV**	**Zulassungsstudie [ja/nein]**	**Quelle SAS-Auszug**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen**
Nicht zutreffend, da der Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec erstmalig im Mai 2020 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.