Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

AveXis EU Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen 6
1.1 Administrative Informationen 7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 43
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 48
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 51

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 13
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studien CL-101 und CL-303 und Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und resultierender Zusatznutzen 18
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302) 30
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 35
Tabelle 1-10: Ergebnisse der ENDEAR-Studie; ausgewählte Endpunkte entsprechend Angaben des G-BA (Beschluss, mündliche Anhörung) und entsprechende Ergebnisse der Studien CL-101 und CL-303 45
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 46
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 47
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 48
Tabelle 1-14: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre 49
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 49
Tabelle 1-16: Kosten für die GKV für weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre 50
Tabelle 1-17: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation) 51
Tabelle 1-18: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion 53

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec (AVXS-101) – Ersetzen des funktionslosen *SMN1*-Gens 9
Abbildung 1-2: Aufbau von Onasemnogen-Abeparvovec 10
Abbildung 1-3: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 und *SMN2* = 2 in der PNCR- und in der NeuroNEXT-Kohorte 15
Abbildung 1-4: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304 28
Abbildung 1-5: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019) 29
Abbildung 1-6: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303 36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BiPAP	*Bi-level positive airway pressure*
BSC	*Best supportive care*
CB	*Chicken beta-actin*
CHOP INTEND	*The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*
CMV	Cytomegalievirus
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DNA	Desoxyribonukleinsäure (*desoxyribonucleic acid*)
EMA	*European Medicines Agency*
FDA	*Food and Drug Administration* (US-amerikanische Zulassungsbehörde)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HINE	*Hammersmith Infant Neurological Examination*
ITR	*Inverted terminal repeats*
ITT	*Intention to treat*
KI	Konfidenzintervall
mL	Milliliter
MMRM	*Mixed Model of Repeated Measures*
NeuroNEXT	*National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials*
PNCR	*Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA*
PRIME	*Priority Medicines*
RMP	*Risk Management Plan*
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	Standardfehler (*standard error*)
sc	*Self-complementary*

SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	*Survival of Motor Neuron*
ULN	*Upper limit of normal* (obere Grenze des Normalwerts)
vg	Vektorgenom
WHO-MGRS	World Health Organization Multicenter Growth Reference Study
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AveXis EU Limited
Anschrift:	Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AveXis EU Limited
Anschrift:	Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Onasemnogen-Abeparvovec
Handelsname:	ZOLGENSMA®
ATC-Code:	M09AX09[1]

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziierter spinalen Muskelatrophie (SMA)[2] zugelassen mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Die SMA ist eine seltene und sehr schwerwiegende neuromuskuläre Erkrankung. Die Ursache der SMA ist ein Mangel an „*survival of motor neuron*"(SMN)-Protein. Obwohl das SMN-Protein ubiquitär exprimiert wird, führt der Mangel vorwiegend zu einem irreversiblen Absterben motorischer Neuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und im Hirnstamm. Durch die fehlende Innervation der zugehörigen Muskeln kommt es zu Muskelschwäche und -atrophie. SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) ist die schwerste Verlaufsform der SMA[3]. Betroffene Patienten entwickeln bereits in einem Alter von wenigen Wochen bis wenigen Monaten (< 6 Monate) erste Symptome der Erkrankung. Kinder mit SMA Typ 1 lernen niemals sitzen und weisen in der Regel 2 Kopien des *SMN2*-Gens[4] auf. Ab Symptombeginn verschlechtert sich der Zustand rapide bis zu einem frühen Tod, eine Verbesserung tritt nicht mehr ein. Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickeln in der Regel SMA Typ 2, welches ebenfalls eine schwerwiegende Ausprägung der Erkrankung ist. Diese Patienten zeigen in einem Alter von 6 – 18 Monaten die ersten Symptome. Obwohl der motorische Meilenstein „freies Sitzen" erreicht werden kann, lernen die Kinder niemals laufen. Die Patienten sind Zeit ihres Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Lebenserwartung liegt bei 20 – 40 Jahren. Zur Behandlung von Patienten mit > 3 *SMN2*-Kopien und entsprechend milderen Krankheitsverläufen (in der Regel SMA Typ 3 und Typ 4) ist Onasemnogen-Abeparvovec nicht zugelassen.

[1] Vorläufiger ATC-Code, Veröffentlichung des finalen ATC-Codes wird im Jahr 2021 erwartet.
[2] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden „SMA" ohne Verweis auf die spezifische Genregion „5q".
[3] Zusätzlich gibt es in der Literatur mit SMA Typ 0 noch eine schwerere Verlaufsform, die jedoch in der Regel schon vor der Geburt bis wenige Tage nach der Geburt zum Tod führt und damit kein behandelbares Patientenkollektiv darstellt.
[4] Die Expression von *SMN2* führt lediglich zu niedrigen Konzentrationen funktionellen SMN-Proteins, die absolute Menge ist von der Anzahl der vorhandenen Kopien des Gens abhängig, was mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert.

Die Erkrankung ist somit lebensbedrohlich und führt zu chronischer Behinderung. Obwohl es zugelassene Behandlungsmethoden gibt, wird von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) ein potenzieller zusätzlicher Nutzen („significant benefit“) von Onasemnogen-Abeparvovec gesehen. Daher wurde mit Zulassung der Orphan-Drug-Status von ZOLGENSMA® bestätigt. Aufgrund der erheblichen Verbesserung des Krankheitsverlaufs in der Studie CL-101 wurde Onasemnogen-Abeparvovec von der EMA 2017 der PRIME-Status[5] erteilt. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist darüber hinaus die pivotale Phase-III-Studie CL-303 abgeschlossen. Die Ergebnisse dieser abgeschlossenen Studien werden für die Ableitung des Zusatznutzen systematisch den Ergebnissen im natürlichen Verlauf gegenübergestellt und erfüllen die Kriterien eines „dramatischen Effekts“. Die Daten der laufenden Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 werden im Rahmen dieses Dossiers ebenfalls dargestellt.

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie und die erste Therapie, die bei Patienten mit SMA Typ 1 das defekte oder fehlende *SMN1*-Gen ersetzt und damit direkt an der Krankheitsursache ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige, intravenöse Infusion appliziert und zeichnet sich durch einen schnellen Wirkeintritt aus. Die Behandlung führt zu einer dauerhaften, stabilen SMN-Expression, wodurch die Progression der SMA unterbunden wird.

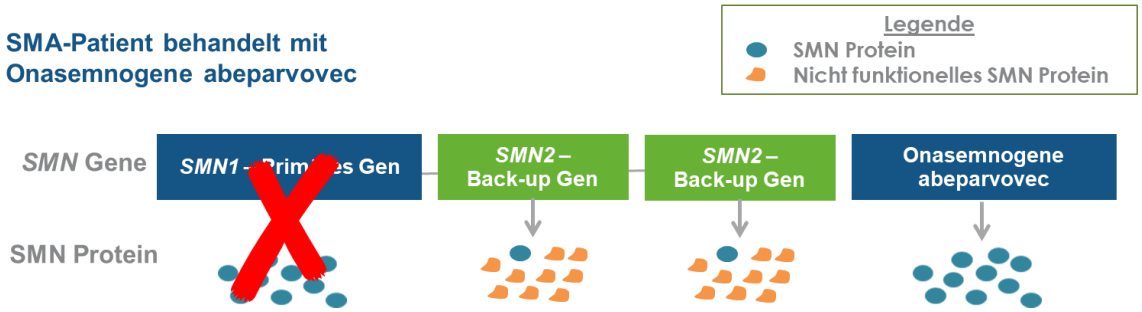

Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec (AVXS-101) – Ersetzen des funktionslosen *SMN1*-Gens

Onasemnogen-Abeparvovec verwendet einen nicht-replizierenden, nicht integrierenden AAV9 (adeno-assoziiertes Virus 9) viralen Capsid-Vector, um ein funktionelles humanes *SMN*-Transgen zu übertragen. Das AAV9-Capsid ermöglicht es Onasemnogen-Abeparvovec, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die DNA des Wildtyp-AAV9 wurde entfernt und durch das *SMN*-Transgen ersetzt, so dass eine Replikation nicht möglich ist. Weder integriert sich AAV9 in das Genom des Patienten noch wird das Genom modifiziert. Nach der Aufnahme in

[5] PRIME = Priority Medicines

den Zellkern liegt das eingebrachte *SMN*-Gen extrachromosomal als DNA-Episom im Zellkern vor.

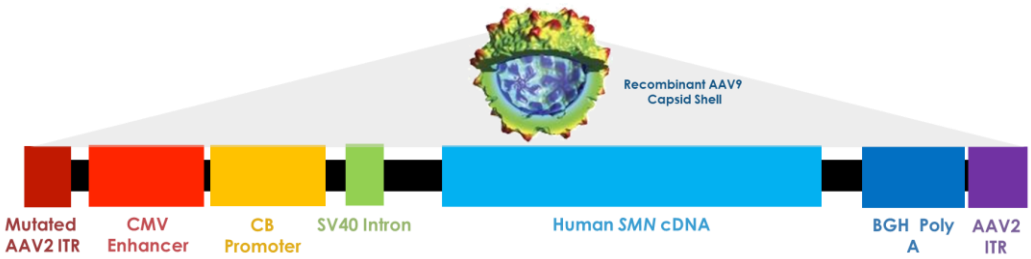

Abbildung 1-2: Aufbau von Onasemnogen-Abeparvovec

Das Vektorgenom (s. Abbildung 1-2) enthält zwei ITR-Sequenzen (*inverted terminal repeats*) des AAV2 (adeno-assoziiertes Virus 2), von denen eine so modifiziert wurde, dass ein doppelsträngiges selbst-komplementäres Molekül entsteht; dies ermöglicht die umgehende Aufnahme der Transkription und damit die SMN-Protein-Exprimierung. Das Transgen wird über einen kontinuierlichen Promoter (cytomegalievirus enhancer (CMV)/chicken beta-actin-hybrid (CB) Promoter) aktiviert, was eine kontinuierliche und stabile Expression von SMN-Protein ermöglicht.

Das einzige andere in Deutschland bereits zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der SMA ist Nusinersen (SPINRAZA®), welches mehrmals im Jahr intrathekal verabreicht wird. Im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec wirkt Nusinersen nicht auf der Ebene des primär defekten Gens (*SMN1*), sondern der Isoform *SMN2*. Das molekulare Target von Nusinersen ist somit die mRNA. Da mRNA im Organismus immer wieder abgebaut und neugebildet wird, muss bei der Behandlung mit Nusinersen eine regelmäßige und chronische Retherapie erfolgen (Erhaltungsdosis via Lumbalpunktion alle 4 Monate). Zudem ist es erforderlich, zu Beginn der Therapie innerhalb von 2 Monaten 4 Aufsättigungsdosen von Nusinersen zu verabreichen, was auf eine zeitliche Verzögerung beim Erreichen der maximalen Wirkkonzentration hindeutet. Die Verabreichung von Aufsättigungsdosen zum Erreichen einer maximalen Wirksamkeit ist bei der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec hingegen nicht notwendig, durch das spezielle Vektorkonstrukt ist bereits 4 Wochen nach Gentransfer ein motorischer Funktionsgewinn feststellbar, was für einen schnellen Wirkungseintritt spricht. Aufgrund der rapiden Verschlechterung des Gesundheitszustands gerade der Kinder mit SMA Typ 1 kann ein schneller Wirkeintritt für das klinische Ergebnis entscheidend sein. Es konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass eine frühere Behandlung der Kinder einen deutlichen klinischen Vorteil hat.

Durch intravenöse Applikation und Überwindung der Blut-Hirn-Schranke werden mit Onasemnogen-Abeparvovec sowohl die motorischen Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) als auch periphere Gewebe erreicht, die Wirksamkeit von Nusinersen ist hingegen auf das ZNS beschränkt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
„Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von: - Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder - Patienten mit 5q-assoziierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens."	18. Mai 2020	A
a: Angabe „A" bis „Z".		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nicht zutreffend.

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec führt zu einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bei Patienten mit einer sehr schwerwiegenden Erkrankung (SMA Typ 1 oder SMA-Patienten mit bis zu drei *SMN2*-Kopien). Allen Schweregraden der SMA liegt mit dem Mangel an SMN und dem resultierenden Verlust an Motorneuronen ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde, eine Extrapolation von Ergebnissen bei Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien auf Patienten mit 3 *SMN2* Kopien erscheint angesichts des erwarteten Fortschreitens der Krankheit möglich und gerechtfertigt. In der Literatur gut dokumentiert ist der natürliche Krankheitsverlauf von SMA Typ 1, für diese Ausprägung liegen mit einer vom Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA (PNCR) durchgeführten Studie, der NeuroNEXT[6]-Studie und ENDEAR[7] auch prospektiv oder teilprospektiv durchgeführte Studien vor, die ausnahmslos einen einheitlich verheerenden Verlauf der SMA Typ 1 belegen. Patienten mit SMA Typ 1 sind in ihrer körperlichen Funktion extrem eingeschränkt und es wird erwartet, dass sie unbehandelt ein Alter von über zwei Jahren nur dann erreichen, wenn intensive unterstützende Maßnahmen wie dauerhafte Beatmung eingesetzt werden, dies wurde z. B bei 92 % der Patienten der PNCR-Studie beobachtet (Abbildung 1-3).

[6] NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials
[7] ENDEAR = Phase-III-Zulassungsstudie zu Nusinersen (SPINRAZA®). Die Vergleichsgruppe („Sham"-Control und Best-Supportive-Care(BSC) bildet den natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ab.

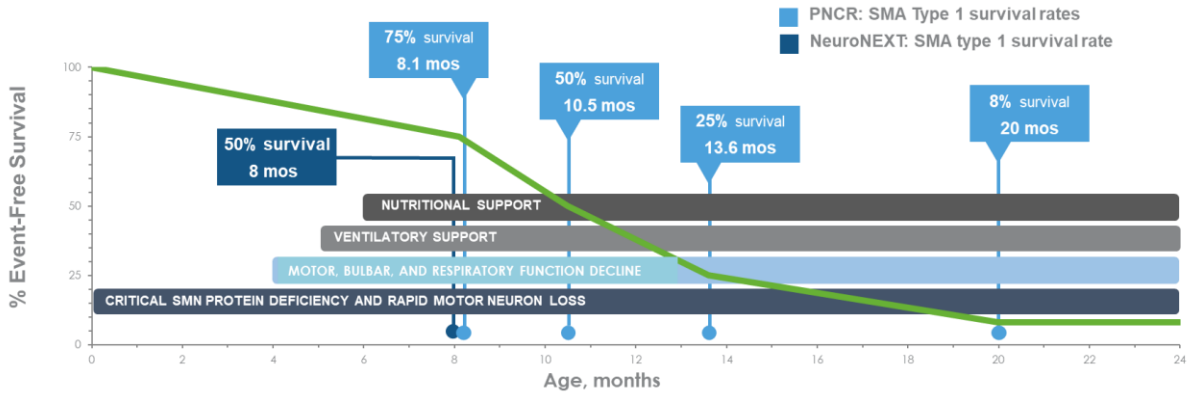

Abbildung 1-3: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 und *SMN2* = 2 in der PNCR- und in der NeuroNEXT-Kohorte

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec liegen Daten aus zwei abgeschlossenen Studien mit symptomatischen SMA-Typ-1-Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien vor (CL-303 und CL-101), die eine dramatische Verbesserung des natürlichen Krankheitsverlaufs zeigen. Ein Vergleich der Daten aus CL-101 mit Ergebnissen aus PNCR und NeuroNEXT wurde der Zulassungsbehörde bereits im Rahmen der Zulassungseinreichung übermittelt. Die drei genannten Vergleichsstudien wurden zusätzlich über eine systematische Literaturrecherche identifiziert. Über die systematische Recherche wurde mit Finkel et al. 2014b eine weitere prospektive Studie mit einem relevanten Patientenkollektiv identifiziert (in der Ergebnisdarstellung in Tabelle 1-7 nicht enthalten). In der Studie Finkel et al. 2014b wurden die Patienten bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung beobachtet: Bis zu einem Alter von unter einem Jahr waren 6 von 7 Patienten entweder verstorben oder dauerhaft beatmet, dies entspricht mit einem Anteil von 85,7 % und damit einem noch höheren Anteil als in den zum Vergleich herangezogenen Studien PNCR, NeuroNEXT und ENDEAR und bestätigt somit die Robustheit des dargestellten Vergleichs. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in der Publikation von Finkel et al. 2014b nicht berichtet. Die durchgeführten Analysen (Vergleich mit PNCR+NeuroNEXT sowie ENDEAR) wurden analog ebenfalls mit den Ergebnissen der Studie CL-303 durchgeführt. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec nur einarmige Studien vorliegen, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Stattdessen wurden - wo möglich - neben den Vergleichen pro Studie auch ein Datenpool aus den Studien CL-303 und CL-101 gebildet und für den Vergleich genutzt.

Im Gegensatz zu dem dokumentierten natürlichen Verlauf zeigten mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelte SMA-Typ-1-Patienten einen bis dahin noch nicht beobachteten günstigeren Krankheitsverlauf mit derzeit 4,1 – 5,2 Jahren[8] Beobachtungszeit ohne Ereignis[9],

[8] Stand: 31. Dezember 2019, die Patienten sind weiter unter Beobachtung. Die Angabe bezieht sich auf die Patienten in Kohorte 2, die mit der zulassungskonformen Dosierung behandelt wurden. Die Patienten insgesamt in der Studie (Kohorte 1 und Kohorte 2) sind bis zu 5,7 Jahre unter Beobachtung gewesen.
[9] Ereignis = Tod oder dauerhafte Beatmung, definiert als invasive Beatmung oder nicht-invasive Beatmung für ≥ 16 Stunden/Tag für einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten Infektion oder Operation.

mit einer raschen Verbesserung der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, Verbesserung der CHOP-INTEND[10]-Werte, sowie Erreichen von CHOP-INTEND-Werten von ≥ 50 Punkten) und einem niedrigeren Bedarf an unterstützenden Maßnahmen (Beatmung und nicht-orale Ernährung). Dabei ist Onasemnogen-Abeparvovec nach den bisher vorliegenden Studiendaten sicher und gut verträglich.

In den beiden abgeschlossenen Studien (CL-303 und CL-101) ist ein Patient verstorben und ein Patient hat den Endpunkt „dauerhafte Beatmung" erreicht. 32 von 34 Kindern (94,1 %) haben ohne Ereignis überlebt (bis zu einem Alter von 18 Monaten in CL-303 und bis 2 Jahre nach Gentransfer innerhalb der Studie CL-101). Demgegenüber stehen 38,5 % in den Studien PNCR+NeuroNEXT sowie 31,7 % in der Best-Supportive-Care-(BSC)-Gruppe von ENDEAR. Die Fähigkeit, freies Sitzen zu erlernen, war ein ko-primärer Endpunkt der Studie CL-303: Im natürlichen Verlauf wird dieser motorische Meilenstein bei diesen Patienten nicht beobachtet (0%), in den abgeschlossenen Studien von 59,1 % (CL-303) bzw. 75,0 % (CL-101), was einen dramatischen Effekt der Behandlung demonstriert.

Patienten der Studie CL-101 hatten die Möglichkeit in der Langzeitstudie LT-001 weiterbeobachtet zu werden. Im Rahmen der Langzeitbeobachtung haben zwei Patienten den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung" (per Video bestätigt) erreicht, die Patienten aus Kohorte 2 waren im Dezember 2019 alle am Leben und nicht dauerhaft beatmet. Patienten der Studie CL-303 werden in der Studie LT-002 weiter beobachtet. Die Studie CL-303 ist erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens abgeschlossen worden, so dass noch keine verwertbaren Daten aus der zugehörigen Langzeitbeobachtung LT-002 vorliegen.

Zusätzlich zur Langzeitbeobachtung in LT-001 werden die Daten der Studien CL-303 und CL-101 auch durch Ergebnisse des noch laufenden Phase-III-Studienprogramms gestützt und an einem weiteren Patientenkollektiv untersucht. Im Zusammenspiel des bekannten Pathomechanismus und der direkt dagegen gerichteten Wirkung von Onasemnogen-Abeparvovec besteht ein potenziell höherer Nutzen bei Patienten mit einer größeren Anzahl lebensfähiger Motorneuronen zum Zeitpunkt der Behandlung. In die Studie CL-304 wurden Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome zeigten (Kohorte 1 mit 2 *SMN2*-Kopien und Kohorte 2 mit 3 *SMN2*-Kopien), d. h. Patienten, bei denen der Verlust der Motorneuronen noch nicht so weit fortgeschritten war. Entsprechend der Erwartung zeigen beide Kohorten bisher eine sehr gute Entwicklung (Tabelle 1-8), die über die beobachteten Effekt in den abgeschlossenen Studien noch deutlich hinausgehen.

Für die Phase-III-Studien CL-304 und CL-302, sowie die Langzeitbeobachtung LT-001 wurde am 31. Dezember 2019 ein Datenschnitt durchgeführt. Diese Zwischenergebnisse der Studien LT-001, CL-304 und CL-302 werden weiter unten in diesem Abschnitt genauer beschrieben.

[10] CHOP INTEND = The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

Alle vorliegenden Ergebnisse, sowohl der abgeschlossenen als auch der laufenden Studien, sind in den folgenden Tabellen (Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studien CL-101 und CL-303 und Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Mortalität						
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[a])						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Patienten mit Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	2 (9,1 %)	2 (5,9 %) 32 von 34 Kindern (94,1 %) ohne Ereignis.	24 (61,5 %)[b]	RR = 10,46[14] KI: [2,666; 41,06] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	
Gesamtmortalität (Todesfälle)						
Patienten mit Ereignis, n (%) (Alter 13 – 14 Monate)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	14 (35,9 %)	RR = 12,21[15] KI: [1,692; 88,04] p < 0,001 (Alter 13 – 14 Monate)[c]	

[11] Werte zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 14.12.2017, 24 Monate nach Gentransfer), sofern nicht anders angegeben.
[12] Sofern nicht anders angegeben. Wenn keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen, wird der Effekt nur gegen eine der beiden Kohorten oder Ergebnisse der BSC-Gruppe der ENDEAR-Studie berechnet.
[13] N = 23 in der PNCR-Kohorte, N = 16 in der NeuroNEXT-Kohorte
[14] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.
[15] Berechnet als das Risiko für ein Ereignis im natürlichen Verlauf im Vergleich zu dem Risiko in der Behandlungsgruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Morbidität						
Ventilatorische Unterstützung						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)	1 (4,5 %)	1 (2,9 %) 33 von 34 Kindern (97,0 % ohne Ereignis)	13 (56,5 %) Nur PNCR	RR =19,22 KI: [2,696; 137] p < 0,001 Vergleich mit PNCR, weil keine Daten aus der Studie NeuroNEXT vorliegen	
Ventilatorische Unterstützung Patienten ohne Ereignis (d. h. keine ventilatorische Unterstützung), n (%)	7 (58,3 %)	15 (68,2 %) Anmerkung: 18 (81,8 %) benötigten im Alter von 18 Monaten keine ventilatorische Unterstützung [16]	22 (64,7 %)	1 (2,4 %) Ergebnis aus ENDEAR (ITT-Population), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 26,53 KI: [3,768; 186,8] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR&NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Dauerhafte invasive Beatmung/Intubation Patienten mit Ereignis, n (%)	0 (0 %)[d]	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (12,5 %) Nur NeuroNEXT	RR = 10,29[g] KI: [0,5226; 202,8] p = 0,0541[k] Vergleich mit NeuroNEXT,	

[16] Prädefinierter Endpunkt der Studie CL-303 ist die Anzahl der Patienten ohne ventilatorische Unterstützung im Alter von 18 Monaten, für den Vergleich mit dem natürlichen Verlauf wurde der Wert über die gesamte Studie, d. h. die konservativere Betrachtung, gewählt. Fünf Patienten hatten in der Studie nicht-invasive BiPAP-Unterstützung und zwei Patienten andere nicht-invasive Maßnahmen.

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
					weil keine Daten aus PNCR vorliegen	
Motorische Meilensteine[l]						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Kopfkontrolle, n (%)	11 (91,7 %)	17/20[17] (85,0 %)	28/32 (87,5 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 65,64[j] KI: [4,167; 1034] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR&NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen.	
Rollen (von der Rückenlage auf die Seite, beide Seiten), n (%)	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0%) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 48,86[j] KI: [3,078; 775,5] p < 0,001 Vergleich mit der BSC-Gruppe aus ENDEAR, da aus PNCR&NeuroNEXT keine Daten für einen Vergleich vorliegen	
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, n (%) Definition nach WHO	10 (83,3 %)	14 (63,6 %)	24 (70,6 %)	0 (0 %)	RR = 56 KI: [3.534; 887.4] p < 0,001	

[17] Zwei Patienten hatten den Meilenstein bereits zur Screening-Visite, d. h. vor Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec erreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, n (%) Definition entsprechend #26 des Bayley Scale	9 (75 %)	13 (59,1 %)	22 (64,7 %)	0 (0 %	RR = 51.43 KI: [3.237; 817] p < 0,001	
Freies Stehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
Freies Gehen, n (%)	2 (16,7 %)	1 (4,5 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	RR= 8 KI: [0.4279; 149.6] p = 0,0925[k]	
CHOP INTEND (motorische Funktion)						**Erheblicher Zusatznutzen** (dramatischer Effekt*)
Mittlere Veränderung pro Monat, LS-Mittelwert (SE)	2,81 (0,309)	- (nicht berichtet)	-	-2,15 (0,763) Nur NeuroNEXT	4,960 KI: [3,35; 6,57] p < 0,001 Hedges‘ g: 2,52 [1,70; 3,34][f] (ausschließlich CL-101 vs. NeuroNEXT, da aus den anderen Studien keine entsprechenden Auswertungen vorliegen)	
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)	22,58[i] (2,647)	14,6 (SD = 7,04) Änderung nach 6 Monaten, Daten für 90,9 % der Patienten liegen vor	- Keine Kombination der beiden Studien, weil für die Studie CL-303 nur bis zu einem Zeitpunkt	-9,50 (2,701) Nur NeuroNEXT	**CL-101** 32,1 KI: [24,14; 40,03] p < 0,001 Hedges‘ g: 3,31 [2,49; 4,13][f]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
		n = 20, fehlende Werte wurden nicht ersetzt	von 6 Monaten Werte für ≥ 80 % der Patienten vorliegen		**CL-303** 24,1 KI: [17,97; 30,23] p < 0,001 Hedges‘ g 3,104 [2,011; 4,196][f] Nur versus NeuroNEXT, weil keine Daten aus PNCR vorliegen.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥40 in einem Alter von ≥ 6 Monaten, n (%)	11 (91,7 %)	21 (95,5 %)	32 (94,1 %)	1 (2,6 %)	RR = 36,71 [5,293; 254,5] p < 0,001	
CHOP-INTEND-Wert von ≥50	11 (91,7 %)	14 (63,6 %)	25 (73,5 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
CHOP-INTEND-Wert von ≥60	4 (33,3 %)	5 (22,7 %)	9 (26,5 %)	-		
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	1 (2,7 %) Ergebnis aus ENDEAR (ES-Population, N = 37), da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	24,97[j] [5,201; 119,9] p< 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Grobmotorik	21,5 Punkte	17,2 (±9,10) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-	Im Rahmen der Studie CL-101 wurde der Bayley Scale nur bei 4 Patienten erhoben, da dies gemäß Studienprotokoll nur für Patienten vorgesehen war, die einen CHOP INTEND Wert von 60 Punkten überschritten. Daten aus dem natürlichen Verlauf liegen nicht vor. Im natürlichen Verlauf erreichen die Patienten in der Regel keine CHOP INTEND-Werte von über 40.	
Feinmotorik	23,3 Punkte	24,9 (±5,42) Punkte bis zu einem Alter von 18 Monaten	-	-		
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (50 %)	7 (31,8 %)	13 (38,2 %)	16 (69,6 %) Nur PNCR	-[h]	
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Schluckfähigkeit, Sprachfähigkeit						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, n (%)	5 (71,4 %)[e]	9 (40,9 %)	14/29 (48,3 %)	-	Keine Daten zum natürlichen Verlauf vorhanden.	
Patienten mit Erhalt oder Erreichen der Fähigkeit zu schlucken, n (%)	11 (91,7 %)	12 (54,5 %)	13 (38,2 %)	-		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
Patienten, die sprechen gelernt haben, n (%)	11 (91,7 %)	- (nicht berichtet)	-	-		
Hospitalisierungen						**Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert (SE)	2,08 (0,638)	0,833 (0,1818)	1,4494 (0,1708)	4,687 Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	Rate Ratio = 0,3094 [0,2309; 0,4145] p < 0,0001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR&NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	
Sicherheit/Verträglichkeit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	12 (100 %)	22 (100 %)	34 (100 %)	40 (98 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 1,022 KI: [0,9526; 1,097] p = 0,5561[k] (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR&NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	10 (83, 3 %)	10 (45,4 %)	20 (58,8 %)	39 (95 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und	RR = 0,6184 KI: [0,4629; 0,8262] p < 0,001 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR&NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	**CL-101[11]** **N = 12 (Kohorte 2)** **Studienende: Alter ≥ 24 Monate**	**CL-303** **N = 22** **Studienende: Alter ≥ 18 Monate**	**CL-303+CL-101** **N = 34**	**PNCR+ NeuroNEXT[12]** **N = 39[13]**	**Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT**	**Zusatznutzen**
				NeuroNEXT vorliegen		
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)	10 (83,3 %)	10 (45,5 %)	20 (58,8 %)	33 (80 %) Ergebnis aus ENDEAR, da keine Daten aus PNCR und NeuroNEXT vorliegen	RR = 0,7308 KI: [0,5312; 1,006] p = 0,0464 (CL-303+CL-101 versus ENDEAR, weil für PNCR&NeuroNEXT keine Auswertungen vorliegen)	**Nicht quantifizierbar**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (%)	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen-Abeparvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.				-	-

Anmerkung:

Die Berechnungen der Effektschätzer sind mit SAS Version 9.4 durchgeführt. Die p-Werte entstammen aus einem exakten Test (Fisher's exakter Test), soweit nicht anders angegeben.

*Sogenannter „dramatischer Effekt" entsprechend den vorgeschlagenen Kriterien im IQWiG-Methodenpapier V5.0, d. h. RR ≥ 10 und p < 0,01 [2].

[a]Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung. Für den kombinierten Überlebensendpunkt und seine Teilkomponenten „Gesamtmortalität" und „dauerhafte Beatmung" wurden die Effektschätzer aus dem Risiko eines Ereignisses im natürlichen Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Gruppe berechnet.

[b]Abweichende Operationalisierung in NeuroNEXT: Tod oder invasive Beatmung

[c]RR berechnet für den Zeitpunkt, wo die Patienten 13 – 14 Monate alt sind, für den vergleichbare Daten aus den verschiedenen Kohorten vorliegen. Ein Vergleich mit den insgesamt vorliegenden Daten der Studien ergibt für das ereignisfreie Überleben ein RR von 12,21 [3,136; 47,5] und für das Gesamtüberleben ein RR von 16,56 [2,339; 117,3]. Die in der Tabelle angegebenen RR stellen daher möglicherweise eine Unterschätzung des Effektes von Onasemnogen-Abeparvovec dar. Die Patienten wurden über das Studienende von CL-101 hinaus in der Studie LT-001 weiter beobachtet. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 haben die Patienten aus Kohorte 2 ein mittleres Alter von 4,8 Jahren erreicht, alle 10 weiter beobachteten Patienten aus Kohorte 2 sind weiterhin ohne Ereignis am Leben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CL-101[11] N = 12 (Kohorte 2) Studienende: Alter ≥ 24 Monate	CL-303 N = 22 Studienende: Alter ≥ 18 Monate	CL-303+CL-101 N = 34	PNCR+ NeuroNEXT[12] N = 39[13]	Vergleich der gepoolten Ergebnisse CL-101 und CL-303 versus PNCR+ NeuroNEXT	Zusatznutzen

[d]5 Patienten in Kohorte 2 der Studie CL-101 benötigten im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder bei akuten Atemwegsinfektionen invasive Beatmung, aber in allen Fällen < 14 Tage und nicht dauerhaft, kein Patient bekam eine Tracheostomie.

[e]Bezogen auf die Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt nicht bereits auf nicht-orale Ernährung angewiesen waren (N = 7)

[f]Eine Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] ist deutlich überschritten.

[g]Dauerhafte invasive Beatmung ist mit der Operationalisierung „dauerhafte Beatmung“ bereits abgedeckt. In der Studie NeuroNEXT war „dauerhafte Beatmung“ als Intubation definiert. Wie viele Patienten dauerhafte, nicht invasive Maßnahmen zur Beatmung erhielten, ist unklar.

[h]Kein Effektschätzer berechnet, weil sich die Angaben zu Patienten mit nicht-oraler Ernährungsunterstützung zum Baseline-Zeitpunkt unterschieden und somit eine Vergleichbarkeit der berichteten Ergebnisse nicht gegeben ist.

[i]LS-Mittelwert aus MMRM-Modell

[j]ES-Population als Berechnungsgrundlage

[k]Der exakte Test nach Fischer ergab kein verwertbares Ergebnis. Der hier angegebene p-Wert wurde mit einem Chi^2-Test berechnet. Ein Chi^2-Test ist für die geringe Anzahl an Ereignissen pro Zelle möglicherweise kein geeigneter Test, im Rahmen der Beschreibung der Ergebnisse pro Endpunkt wurde eine alternative Berechnung mittels csz-Methodik durchgeführt, die Berechnung führte zu keiner abweichenden Aussage.

[l]Für das Erreichen motorischer Meilensteine wurde jeweils die längste vorliegende Follow-up-Zeit innerhalb der jeweiligen Studien herangezogen, d. h. 24 Monate nach Gentransfer für CL-101 und bis zu einem Alter von 18 Monaten für CL-303.

BSC = Best supportive care, ES = Efficacy Set; KI = Konfidenzintervall, MMRM = Mixed Model of Repeated Measures, NeuroNEXT = National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials, PNCR = Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)

Übersicht über die aktuellen Zwischenergebnisse der Studien LT-001, CL-302 und CL-304

LT-001

In der Studie LT-001 werden Patienten der Studie CL-101 weiter beobachtet, es ist ein Follow-Up von bis zu 15 Jahren geplant. Aus Kohorte 2 nehmen 10 Patienten am Langzeit-Follow-up teil. Zum 31. Dezember 2019 wurde der letzte verfügbare Datenschnitt durchgeführt. Es zeigt sich ein nachhaltiger Effekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec. Alle Patienten aus Kohorte 2[18], die in LT-001 weiter beobachtet wurden, waren auch zu diesen Datenschnitten ereignisfrei[19].

Das Alter der Patienten betrug zum 31. Dezember 2019 für Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre (4,3 – 5,6), die Patienten wurden 4,1 – 5,2 Jahre nach Behandlung weiterbeobachtet. In der Studie LT-001 haben zwei zusätzliche Kinder per Video bestätigt den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ erreicht, ein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde bisher nicht berichtet. Es wurden keine weiteren relevanten Sicherheitssignale identifiziert.

CL-304

In die Studie CL-304 wurden 30 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Symptome der Behandlung aufwiesen, davon haben 14 zwei *SMN2*-Kopien (Kohorte 1), 15 drei *SMN2*-Kopien (Kohorte 2) und ein Patient vier *SMN2*-Kopien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Dezember 2019 waren die Patienten 3,3 – 18,6 Monate alt, keiner der Patienten hatte den Überlebensendpunkt (Tod oder dauerhafte Beatmung) erreicht. Kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung.

Für 12 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (85,7 % der Kohorte) lagen 2-Monats-Daten für den CHOP INTEND vor. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um 8,7 (±8,32) Punkte von Baseline zu Monat 2. 13 von 14 Patienten (92,9 %) mit 2 *SMN2*-Kopien haben einen CHOP INTEND-Wert von > 58 erreicht, jeder Patient einen Wert von über 50 Punkten. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass trotz des noch jungen Alters der Patienten einige motorische Meilensteine bereits erreicht wurden: 8/14 Patienten (57,1 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 8/14 (57,1 %) „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 Sekunden“ und 5 Patienten (35,7 %) konnten mit Unterstützung stehen (Definition nach WHO).

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ ist in CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 6 Kinder der Kohorte 1 hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten noch nicht erreicht, d. h. sie

[18] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[19] Ereignis = Tod oder dauerhafte Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen in Abwesenheit einer akuten Infektion oder eines operativen Eingriffs.

waren für ein Erreichen dieses Meilensteins noch zu jung. 8 Kinder waren bereits ≥ 8 Monate und hatten ausnahmslos den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ erreicht, 7 von 8 Patienten innerhalb des alterstypischen Zeitfensters (Abbildung 1-4).

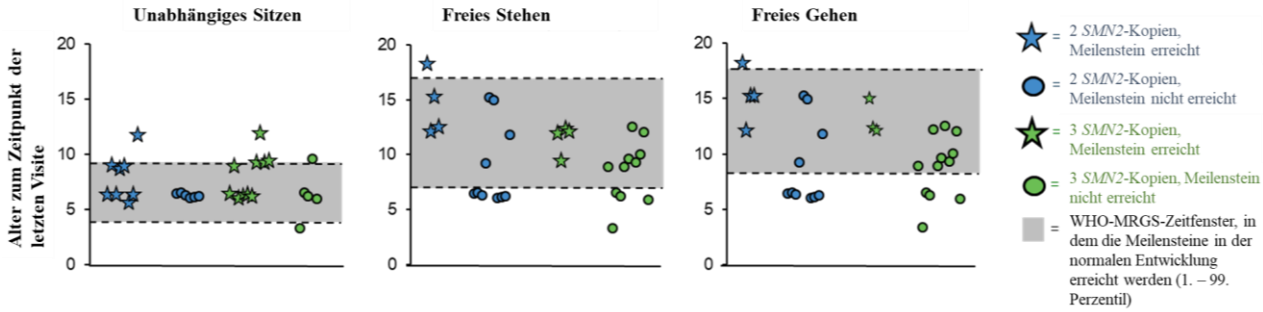

Abbildung 1-4: Motorische Meilensteine in der Studie CL-304

Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 s bis zu einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. 4/15 Patienten (26,7 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 bereits erreicht. Die Patienten erreichten den Meilenstein in einem Alter zwischen 9,5 und 12,4 Monaten, d. h. in einem Alter, in dem dieser Meilenstein auch in der normalen Entwicklung beobachtet wird. Alle Patienten, die den Meilenstein nicht erreicht hatten, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 12,4 Monate, d. h. auch in einer normalen Entwicklung wäre der Meilenstein noch nicht beobachtet (Abbildung 1-4).

In Kohorte 2 wurde gemäß Studienprotokoll der CHOP INTEND nicht erhoben. Für den Bayley-Scale lagen Daten zur Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert für 14 von 15 Patienten (93,3 %) für einen Zeitraum von 2 Monaten vor, in dieser Zeit zeigten die Patienten bereits Verbesserungen von im Mittel 6,9 Punkten (Grobmotorik) und 4,1 Punkten (Feinmotorik).

CL-302

In die Studie CL-302 wurden 33 Patienten in europäischen Behandlungszentren eingeschlossen. Aufgenommen wurden Patienten mit biallelischer Mutation von *SMN1*, zwei *SMN2*-Kopien[20] und einem Alter ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt des Gentransfers. Daten der Studie CL-302 waren noch nicht Bestandteil des initial zur Zulassung eingereichten Datensatzes. Zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 betrug das Alter der Patienten 6,9 – 18,6 Monate. Ein Patient war verstorben, der Todesfall stand nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Alle weiteren Patienten (32/33, entsprechend 97,0 %) waren am Leben und nicht dauerhaft beatmet (Abbildung 1-5).

[20] Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Patienten mit einer *SMN2*-Kopie nicht ausgeschlossen, die tatsächlich rekrutierten Patienten weisen jedoch ausnahmslos 2 *SMN2*-Kopien auf.

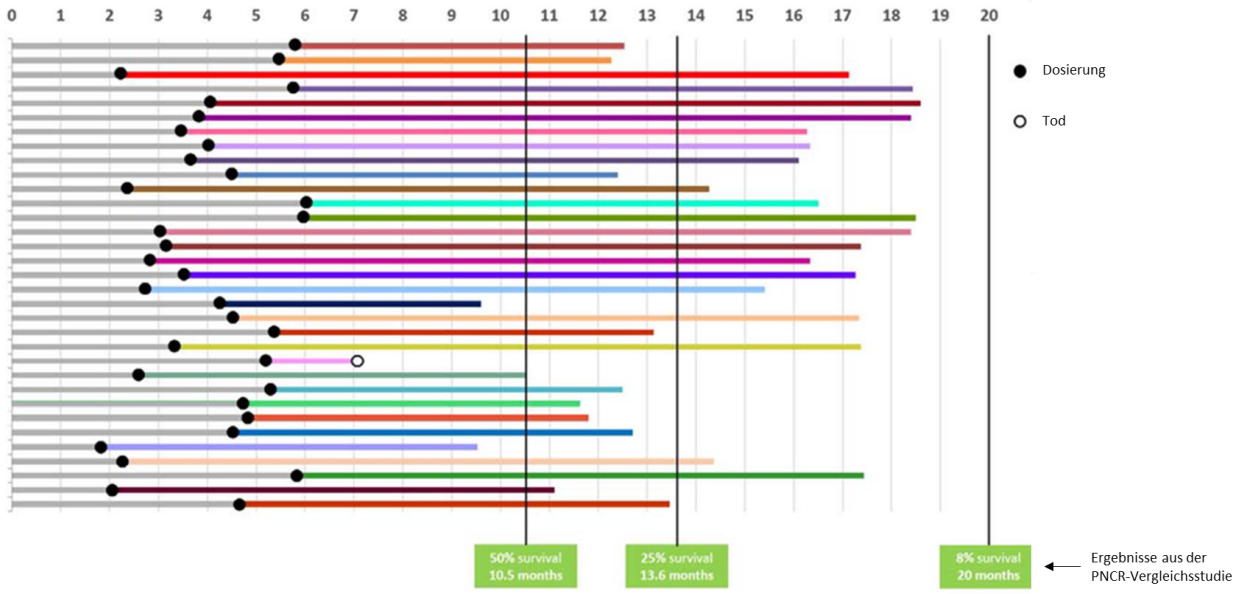

Abbildung 1-5: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-302 (Datenschnitt 31. Dezember 2019)

Die Patienten in der Studie CL-302 zeigten ebenfalls eine rasche Verbesserung ihrer CHOP-INTEND-Werte. Für 27 von 32 Patienten (84,4 %) liegen Daten über 6 Monate vor, über diesen Zeitraum wurden mittlere Verbesserungen von 13,3 (± 6,54) Punkten beobachtet. In Übereinstimmung mit den Verbesserungen der CHOP-INTEND-Werte, wurde auch für den Bayley-Scale eine Verbesserung beobachtet (nach 7 Monaten von im Mittel 6,6 Punkten im Bereich Grobmotorik und 13,7 Punkten im Bereich Feinmotorik). 20 Patienten (62,5 %) hatten den motorischen Meilenstein „Kopfkontrolle“ erreicht und acht Patienten (25 %) den motorischen Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30 s“ (Details sind in Tabelle 1-8 angegeben).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie LT-001 und aus dem laufenden Phase-III-Studienprogramm (CL-304 und CL-302)

Endpunkt / Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Datenschnitt	31. Dezember 2019			
N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Mortalität				
Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt[21])				
Patienten mit Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)
Gesamtmortalität (Todesfälle)				
Patienten mit Ereignis, n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)
Morbidität				
Ventilatorische Unterstützung				
Dauerhafte Beatmung Patienten mit Ereignis, n (%)	0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	1/32 (3,1%)[22]
Ventilatorische Unterstützung unabhängig von der Dauer Patienten ohne Ereignis n (%)	-[c]	14/14 (100 %)	15/15 (100 %)	14/32 (43,75 %)

[21] Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.
[22] Der verstorbene Patient benötigte vor seinem Tod invasive Beatmung (Intubation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Datenschnitt	31. Dezember 2019			
N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Motorische Meilensteine				
Kopfkontrolle, n (%)	Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet. 2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	10/10[a] (100 %)	10/10[b] (100 %)	20 (62,5 %)
Rollen, n (%)		8 (57,1 %)	9 (60,0 %)	8 (25,0 %)
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden, Definition nach WHO, n (%)		7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	6 (18,8 %)
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)		8 (57,1 %)	10 (66,7 %)	8 (25,0 %)
Krabbeln (WHO und Bayley)		3 (21,4 %)	6 (40,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (Bayley)		5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Stehen mit Unterstützung (WHO)		5 (35,7 %)	9 (60,0 %)	1 (3,1 %)
Freies Stehen (Bayley), n (%)		4 (28,6 %)	4 (26,7 %)	0
Freies Stehen (WHO), n (%)		3 (21,4 %)	3 (20,0 %)	0
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)		5 (35,5 %)	6 (40,0 %)	0
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)		4 (28,6 %)	5 (33,3 %)	0
Freies Gehen (Bayley), n (%)		3 (21,4 %)	2 (13,3 %)	0
Freies Gehen (WHO), n (%)		4 (28,6 %)	3 (20,0 %)	0
CHOP INTEND (motorische Funktion)				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)	-[c]	<u>Angaben für Kohorte 1[h]:</u> Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (85,7 % % der Patienten): 8,7 (±8,32)		Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (Daten für ≥ 84,4 % der Patienten): 13,3 (±6,54) Punkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Datenschnitt	**31. Dezember 2019**			
N	**10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)**	**14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)**	**15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)**	**32 (ITT)**
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 40 Punkte • 50 Punkte • 60 Punkte (58 Punkte)[23]	-[c]	Angaben für Kohorte 1[f] • 14/14 (100 %) • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) mind. 58 Punkte[24]		• 21/32 (65,5 %) • 12/32 (37,5 %) • 1/32 (3,1 %)
Bayley Scale (motorische Funktion), mittlere Veränderung				
Grobmotorik	-[c]	• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [25] (100 % der Patienten): 0,9 (±1,94 Punkte)	• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der Patienten): 6,9 (±3,00) Punkte	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der Patienten): 6,6 (±7,44) Punkte
Feinmotorik		• Mittlere Verbesserung nach 1 Monat [26] (92,9 % der	• Mittlere Verbesserung nach 2 Monaten (93,3 % der	• Mittlere Verbesserung nach 7 Monaten (90,6 % der

[23] In der Studie CL-101 wurde der Cut-off mit 60 Punkten definiert, für die Phase-III-Studien CL-302, CL-303 und CL-304 mit 58 Punkten. Analysen liegen jedoch für den Cut-off-wert 60 Punkte vor, so dass – sofern nichts anderes angegeben ist – die Ergebnisse für ein Erreichen eines Wertes von 60 Punkten angegeben sind.
[24] Gemäß Studienprotokoll wird der CHOP INTEND nicht mehr erhoben, wenn an drei aufeinanderfolgenden Visiten ein Wert von mindestens 58 Punkten erreicht wurde. Dies war bis Dezember 2019 bei 9 Patienten der Fall. Ein Patient hat die Werte mit 59, 58 und 58 erreicht und kann somit einen Wert von 60 Punkten nicht mehr erreichen.
[25] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.
[26] Längste Beobachtungszeit, für die für mind. 80 % der Patienten Daten vorliegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt / Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Datenschnitt	31. Dezember 2019			
N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)	**4,8 (4,3 – 5,6)**	**0,9 (0,5 – 1,6)**	**0,8 (0,3 – 1,3)**	**1,22 (0,6 – 1,6), N = 33**
		Patienten): 1,5 (±2,18 Punkte)	Patienten): 4,1 (±1,64) Punkte	Patienten): 13,7 (±6,31) Punkte
Verwendung non-oraler Ernährungsunterstützung				
Patienten mit Ereignis, n (%)	-[c]	0/10 (0 %)	0/12 (0 %)	11/33 (33,3 %)
Erhalt der Gedeihfähigkeit, Sprachfähigkeit, Hospitalisierungen				
Patienten mit Erhalt der Gedeihfähigkeit, die sprechen gelernt haben, sowie annualisierte Hospitalisierungsrate	-[c]	-[d]		
Sicherheit/Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	7/10[e] (70,0 %)	14 (100 %)	15 (100 %)	32/33 (97,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)		4 (28 %)	2 (13,3 %)	19/33 (57,6 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)		4 (28 %)	2 (13,3 %)	13/33 (39,4 %)
Studienabbruch aufgrund von einem unerwünschten Ereignis[h]	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0[g]

k. A. = keine Angabe

[a]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[b]Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht.

[c]Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studie	LT-001	CL-304		CL-302
Endpunkt	Datenschnitt	31. Dezember 2019			
	N	10 (Zulassungs-konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 *SMN2* Kopien; Kohorte 1)	15 (3 *SMN2*-Kopien; Kohorte 2)	32 (ITT)
Alter der Patienten; Mittelwert (Spanne)		4,8 (4,3 – 5,6)	0,9 (0,5 – 1,6)	0,8 (0,3 – 1,3)	1,22 (0,6 – 1,6), N = 33

[d]Die Studien laufen noch, einige Endpunkte, z. B. der Erhalt der Gedeihfähigkeit können erst dann sinnvoll ausgewertet werden, wenn die Patienten ein Alter von mindestens 12 Monaten erreicht haben. Die Zwischenergebnisse sind in der Ergebnisdarstellung in Modul 4 berücksichtigt.

[e]In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.

[f]Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben

[g]Ein Patienten hat die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses von Atemnot abgebrochen, welches zu hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie mit tödlichem Ausgang führte.

[h]Ein Behandlungsabbruch ist bei der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht möglich, da es sich um eine einmalige Therapie handelt.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die detaillierten Ergebnisse, die in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 dargestellt sind, werden im Folgenden aufgeschlüsselt nach Endpunktkategorien erläutert.

Mortalität

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen, ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben ohne dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der ko-primären Endpunkte der Studie CL-303. Der Endpunkt wurde auf Basis der Beobachtungen aus der PNCR-Studie gewählt, in der nur 25 % der Patienten eine entsprechende Zeit ereignisfrei überleben. In der Studie CL-303 waren es hingegen 90,9 % (20/ 22 Patienten, Abbildung 1-6).

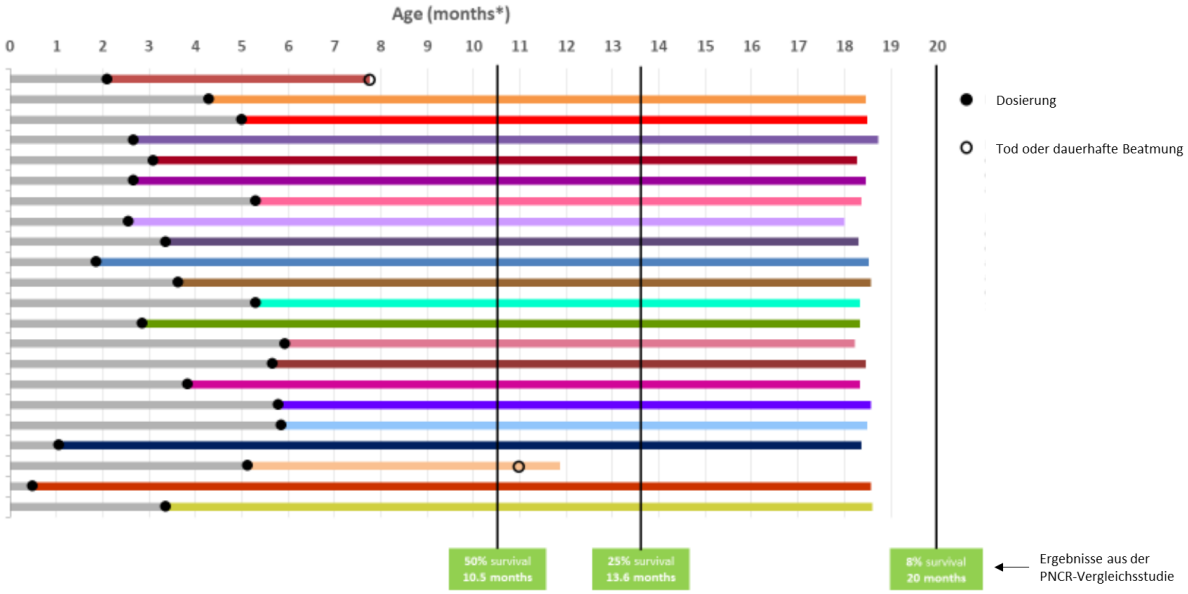

Abbildung 1-6: Ereignisfreies Überleben in der Studie CL-303

Die finalen Ergebnisse der beiden Studien CL-303 und CL-101 zeigen im Bereich Mortalität eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs: Während ohne Behandlung nur wenige Patienten ereignisfrei[27] 2 Jahre überleben (< 10 % in der Studie PNCR) [3], waren es nach Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec 94,1 % (im Alter von 18 Monaten in CL-303 sowie 24 Monate nach Gentransfer in Studie CL-101). Dieser dramatische Effekt konnte über mehrere Jahre aufrechterhalten werden: 4,1 – 5,2 Jahre nach der Gentherapie, in einem Alter zwischen 4,3 und 5,6 Jahren sind alle Patienten aus Kohorte 2[28] der Studie CL-101 weiterhin am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (die weitere Beobachtung der Patienten über 2 Jahre hinaus erfolgte in der Studie LT-001).

Ein Vergleich der Studienpopulationen gegenüber Kohorten, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchen, ergibt in einem Alter von 13 – 14 Monaten[29] ein relatives Risiko von 10,46 [2,666; 41,06] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für das ereignisfreie Überleben, sowie 12,21 [1,692; 88,04] (vs. PNCR+NeuroNEXT) für Todesfälle alleine[30]. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit einer Sensitivitätsanalyse, in der die Ergebnisse mit den Ergebnissen der Placebo-Gruppe (BSC) der Studie ENDEAR verglichen wurden. Die Effekte sind statistisch

[27] Als Ereignis wird für den Endpunkt „Überleben“ sowohl der Tod als auch die Notwendigkeit dauerhafter Beatmung gewertet. Dauerhafte Beatmung ist dabei definiert als mind. 16 h/Tag über einen Zeitraum von ≥ 14 Tagen, ohne dass eine akute Erkrankung vorliegt oder eine Operation vorgenommen wird.
[28] Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Kohorte 2 herangezogen, da nur in dieser Behandlungsgruppe eine zulassungskonforme Dosierung eingesetzt wurde.
[29] In der Studie CL-101 sind die Patienten 24 Monate beobachtet worden und hatten im Anschluss die Möglichkeit in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen zu werden. Der frühere Vergleichszeitpunkt von 13 – 14 Monaten wurde gewählt, um einen adäquateren Vergleich mit den Studien zum natürlichen Verlauf zu ermöglichen (13,6 Monate in CL-101, 14 Monate in PNCR und NeuroNEXT, sowie finale Daten in ENDEAR mit einer maximalen Beobachtungszeit von 13 Monaten).
[30] Berechnet als Risiko für ein Ereignis in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Behandlungsarm.

signifikant ($p < 0,001$) und von einer Größenordnung („dramatischer Effekt“), die sich nicht alleine durch Verzerrung aufgrund des einarmigen Studiendesigns erklären lässt.

Das Ausmaß der Verlängerung des Überlebens durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec entspricht einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und damit nach AM-NutzenV in der Kategorie Mortalität einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND, Bayley Scale). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motorneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Ohne eine den Krankheitsverlauf beeinflussende Therapie erreichen Patienten mit SMA Typ 1 keine wesentlichen motorischen Meilensteine. Ein CHOP-INTEND-Wert von ≥ 40 in einem Alter von über 6 Monaten wird ebenfalls nur in Einzelfällen beobachtet.

Erreichen motorischer Meilensteine

Nach Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ist in Bezug auf die motorische Funktion eine dramatische Verbesserung zu beobachten: In beiden abgeschlossenen Studien wurden von einem Großteil der Patienten mindestens der Meilenstein Kopfkontrolle erreicht (87,5 %). Bis zum Ende der beiden Studien konnten 24 von 34 Kindern (70,6 %) für mindestens 10 s ohne Hilfe sitzen (Definition nach WHO), 22 von 34 Kindern (64,7 %) konnten mindestens 30 s ohne Unterstützung (Definition entsprechend #26 des Bayley-Scale) sitzen. 3 Kinder (8,8 %) konnten sowohl stehen als auch laufen. Im weiteren Follow-Up (LT-001) erreichten 2 weitere Kinder den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt).

64,7 % Patienten, die freies Sitzen erlernen, im Vergleich zu 0 % im natürlichen Verlauf entspricht relativen Risiken von 51,43 [3,237; 817] (vs. PNCR+NeuroNEXT) und 48,86 [3,078; 775,5] (vs. ENDEAR(BSC)) und damit einem deutlichen, signifikanten ($p < 0,001$) und dramatischen Effekt. Dies entspricht einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und ebenfalls einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Zwischenergebnisse der Kohorte 1 der Studie CL-304 (2 S*MN2*-Kopien) zeigen, dass eine frühere Behandlung zu einem noch besseren Ergebnis führt, alle Patienten, die zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts ein Alter von 9,2 Monaten überschritten haben, haben den motorischen Meilenstein „freies Sitzen (Definition nach WHO)“ erreicht. Angesichts des bekannten Pathomechanismus und des erwarteten Fortschreitens der Erkrankung erscheint eine Extrapolation der Ergebnisse von Patienten mit zwei auf Patienten mit drei *SMN2*-Kopien möglich und gerechtfertigt. Ein entsprechendes Patientenkollektiv wird in CL-304 (Kohorte 2) untersucht. Diese Patienten entwickeln ohne Behandlung in der Regel SMA Typ 2, d. h. sie lernen niemals stehen. Bei der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens dieser Patienten liegt der Fokus weniger auf der frühen Sterblichkeit und mehr auf der Morbidität und der

motorischen Funktion, wodurch die Patienten im natürlichen Verlauf eine hohe physische Einschränkung erfahren. Im Gegensatz zum erwarteten Verlauf haben in der Studie CL-304 (Kohorte 2) alle Kinder, die ein entsprechendes Alter erreicht hatten (4/15 Patienten (26,7 %)) den Meilenstein „freies Stehen" erreicht. Obwohl die Studie noch nicht abgeschlossen ist und ein großer Teil der Kinder noch sehr jung ist, lässt sich auf Basis dieser Daten bereits ein erheblicher Zusatznutzen ableiten.

CHOP INTEND

Die erhebliche Verbesserung beim Erreichen motorischer Meilensteine korreliert mit einer entsprechenden Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes. Im natürlichen Verlauf werden nach Symptombeginn kontinuierliche Verschlechterungen des CHOP-INTEND-Wertes beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Kinder eine Verbesserung des Wertes und zwar um im Mittel 22,58 Punkte über die Studie CL-101 hinweg, was einer Verbesserung von 2,81 Punkten pro Monat entspricht[31]. Bereits nach einem Monat war eine Zunahme des Wertes um im Mittel 9,8 Punkte zu verzeichnen. Vergleicht man die erreichten Veränderungen gegenüber den Baseline-Werte zwischen der Kohorte 2 in CL-101 und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, so ergeben sich statistisch signifikante standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) von 3,31 [2,49; 4,13] (vs. NeuroNEXT) sowie 3,48 [2,84; 4,12] (vs. ENDEAR(BSC))[32], wobei die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle deutlich über der generellen Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Zu Monat 6 hatte sich der CHOP INTEND-Wert in der Studie CL-303 um 14,6 Punkte verbessert, was im Vergleich zu NeuroNEXT einer Mittelwertdifferenz von 24,1 [17.97; 30.23] Punkten entspricht. Dieser signifikante Unterschied ($p < 0,001$) ist auch hier von hoher klinischer Relevanz (Hedges' $g = 3,104$ [2,011; 4,196]) und in guter Übereinstimmung mit einem entsprechenden Vergleich mit den Daten aus ENDEAR(BSC) (s. Tabelle 1-7).

Ein Ansprechen definiert als eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten wurde von allen Patienten in der Studien CL-303 und CL-101 erreicht (34/34), jedoch nur von einem Patienten der ENDEAR(BSC)-Vergleichsgruppe (1/37 Patienten). Aus diesem Ergebnis berechnet sich ein statistisch signifikanter Effekt von RR = 24,97 [5,201; 119,9] mit $p < 0,001$.

In den beiden Studien (CL-101 und CL-303) erreichten nahezu alle Kinder (32 von 34, 94,1 %) einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 Punkten. 73,5 % erreichten ≥ 50 Punkte und 26,5 % sogar ≥ 60 Punkte. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird ein CHOP-INTEND-Wert von 40 Punkten in einem Alter von über 6 Monaten nur in Ausnahmefällen erreicht (1 Patient in den beobachteten Kohorten), woraus sich im Vergleich zu PNCR+NeuroNEXT ein relatives Risiko von 36,71 [5,293; 254,5], $p < 0,001$ berechnet.

[31] Eine entsprechende Analyse liegt für die Ergebnisse der Studie CL-303 (Studienende Dezember 2019) zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor.
[32] Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes ist evident, die zugehörigen Mittelwertdifferenzen betrugen 32,080 [24,14; 40,03] sowie 31,780 [25,97; 37,59].

Unabhängig von der genauen Operationalisierung zeigt sich in Bezug auf die Veränderung des CHOP INTEND-Wertes ein dramatischer Effekt zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec. Die Ergebnisse in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit nach AM-NutzenV in der Kategorie Morbidität einen **erheblichen Zusatznutzen** dar [4].

Auch in Bezug auf den CHOP-INTEND-Wert zeigt sich in der Studie CL-304, dass eine frühere Behandlung zu noch besseren Ergebnissen führt: Alle Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien haben einen CHOP-INTEND-Wert von mindestens 40 erreicht, 13 von 14 Patienten (92,9 %) sogar einen Wert ≥ 58 Punkten. Obwohl die Studie noch nicht abgeschlossen ist, lässt sich auf Basis dieser Daten bereits ein erheblicher Zusatznutzen ableiten.

Weitere Effekte auf die Morbidität (Beatmung, Ernährungsunterstützung, Gedeihfähigkeit, Sprachvermögen)

Neben den Effekten auf die generelle motorische Funktion zeigt sich durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec auch eine Wirkung auf die respiratorische und die bulbäre Muskulatur. Aufgrund dieser Wirksamkeit benötigte in der Studie CL-303 nur ein Patient dauerhafte Beatmung, in der Studie CL-101 brauchte nach 2 Jahren kein Patient der Kohorte 2 dauerhafte Beatmung (s. „Überleben“). Im Alter von 18 Monaten benötigten 81,8 % der CL-303-Studie keine unterstützenden Maßnahmen bei der Beatmung, was einen prädefinierten Endpunkt in der Studie darstellte. Für 5 Patienten wurde im Verlauf der Studie nicht-invasive Beatmung über BiPAP[33] berichtet. In beiden Studien zusammen waren insgesamt 22/34 Patienten (64,7 %) im Verlauf der Studie frei von unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung, was im natürlichen Verlauf im Prinzip nicht zu beobachten ist. Dementsprechend wurde auch in der BSC-Gruppe der ENDEAR Studie Unabhängigkeit von ventilatorischer Unterstützung nur bei 1 Patienten (2,4 %) erreicht. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko von 26,53 [3,768; 186,8] mit $p < 0,001$, welches ebenfalls als dramatischer Effekt eingestuft werden kann.

In etwa die Hälfte der Patienten (14/29, 48,3 %), die zu Beginn der Studien nicht auf non-orale Ernährung angewiesen waren, behielten ihre Gedeihfähigkeit[34] auch über den Studienverlauf bei. Im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 ist dahingegen nicht zu erwarten, dass eine ausschließlich orale Ernährung bei Kindern in diesem Alter möglich ist.

Durch die Entwicklung der bulbären Muskulatur haben 11 der Patienten (91,7 %) der Kohorte 2 in Studie CL-101 sprechen gelernt[35], ein wichtiger Parameter für die Lebensqualität der Kinder.

[33] BiPAP (Bi-level positive airway pressure)
[34] Gedeihfähigkeit definiert als Erfüllen der folgenden drei Kriterien:
- Toleranz von dünnflüssigen Flüssigkeiten innerhalb eines formalen Schlucktests
- Keine Ernährung über mechanischen Support, z. B. über eine Ernährungssonde
- Keine Gewichtsabnahme (> drittes Perzentil für Alter und Geschlecht in Bezug auf die Werte der WHO Leitlinien)

[35] Entsprechende Daten liegen für die Studie CL-303 zum derzeitigen Zeitpunkt (Studienende 12. Dezember 2019) noch nicht vor.

Auch dies ist im natürlichen Verlauf der Erkrankung bei den Patienten der Zielpopulation nicht üblich, der Anteil der SMA-Typ-1-Patienten, die sprechen lernen, ist niedrig.

Auch die Vermeidung täglicher unterstützender Maßnahmen in Bezug auf Atmung und Ernährung entsprechen einer Vermeidung schwerwiegender Symptome und damit nach AM-NutzenV einem **erheblichen Zusatznutzen** in der Kategorie Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Patienten, die in der Studie CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von 0,5 – 7,9 Monaten in die Studie eingeschlossen worden Ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die erheblichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung und Beatmung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit stellen jedoch Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

Sicherheit/Verträglichkeit

In den Studien CL-303 und CL-101 war bei jedem Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Die Kinder wurden über 18 Monate (CL-303) bzw. 24 Monate nach Behandlung (CL-101) in der Studie beobachtet, die Kinder sind zudem bei Studieneinschluss mit in der Regel < 6 Monaten sehr jung. Alle Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

Die Studie CL-101 hatte als Phase-I/II-Studie die Sicherheit, definiert als das Auftreten jeglichen behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisses von Grad 3 oder höher als primären Endpunkt. Insgesamt sind in der Studie bei 83,3 % der Patienten schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Infektionskrankheiten. Insgesamt entspricht das Spektrum der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem für das betroffene Patientenkollektiv erwarteten Bild. Dies zeigt sich auch daran, dass auch in der BSC-Gruppe der Studie ENDEAR vergleichbare Ereignisraten beobachtet wurden. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie CL-303 ergeben keine neuen Sicherheitssignale. Mit jeweils 45,4 % waren die Ereignisraten für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse niedriger als in der Phase-I-Studie. Auch in dieser Studie waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Fieber (54,5 %), Infektionen der oberen Atemwege (50,5 %), Verstopfung (40,9 %) und Skoliose (40,9 %) und damit konsistent mit erwarteten Beobachtungen für das Patientenkollektiv. Ein Vergleich der kombinierten Ergebnisse aus CL-101 und CL-303 mit den Ergebnissen der ENDEAR-Studie (BSC) ergibt relative Risiken von 1,022 [0,9526; 1,097] für die Gesamtrate unerwünschter

Ereignisse, sowie 0,7308 [0,5312; 1,006] und 0,6184 [0,4629; 0,8262] für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen mit insgesamt 12 % sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST[36]), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE[37] Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/ oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien.

Es gibt nach 2 Jahren Beobachtungszeit keine Hinweise auf relevante Sicherheitssignale. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Onasemnogen-Abeparvovec, die gepoolten Daten aus CL-101 und CL-303 ergeben für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einen signifikanten Vorteil von Onasemnogen-Abeparvovec.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 wird durch die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec eine dramatische Veränderung des Krankheitsverlaufs erreicht, die sich über ein breites Spektrum an Endpunkten und bisher über 2 abgeschlossene und 3 laufende Studien zeigt. Die Kinder überleben erheblich länger als im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Patienten, die in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden sind, erlernen motorische Fähigkeiten, die bei der Schwere ihrer Erkrankung im natürlichen Verlauf nicht zu erwarten sind. Das für die SMA Typ 1 typische und schwerwiegende Symptom nicht sitzen zu können (0 % im natürlichen Verlauf) wurde in der Studie CL-101 langfristig vermieden (bei 91,7 % der Kinder in der Studie CL-101/LT-001 wurde der Meilenstein beobachtet). Die Patienten der Studie CL-101/LT-001 sind mit 4,1 – 5,2 Jahren sehr lange unter Beobachtung. In der Studie CL-303 waren die Kinder zum Studienende

[36] ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase
[37] CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

18 Monate alt, bereits in diesem Alter hatten 13 (59,1 %) der Patienten den Meilenstein „Unabhängiges Sitzen für ≥ 30s“ erreicht, was bereits einen dramatischen Effekt und erheblichen Zusatznutzen der Therapie darstellt, das Erreichen weiterer Meilensteine in der Langzeitbeobachtung ist noch möglich. CHOP-INTEND-Werte von ca. 50 Punkten, die für einen milderen Verlauf der Erkrankung typisch sind, werden im natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 im Prinzip nicht, in der Studie CL-101/LT-001 jedoch von 11 von 12 Kindern erreicht (91,7 %) und in der Studie CL-303 bereits von 63,6 %. Der schnelle Anstieg der CHOP-INTEND-Werte zeugt von einem raschen Wirkungseintritt von Onasemnogen-Abeparvovec, der, wie in LT-001 gezeigt, auch langfristig aufrechterhalten wird.

Über die dramatischen Effekte in Bezug auf die Mortalität und die motorische Funktion hinaus wird bei den behandelten Patienten die Notwendigkeit unterstützender Beatmung reduziert. Patienten, die zum Studienbeginn nicht auf Unterstützung bei der Ernährung angewiesen waren, erhalten ihre Gedeihfähigkeit zu einem relevanten Anteil aufrecht.

Insgesamt sind die beobachteten Effekte für objektive Endpunkte wie Tod oder dauerhafte Beatmung (Überleben), dauerhafte Beatmung und die Verbesserung der motorischen Funktion von einer solchen Größenordnung („dramatischer Effekt“), dass ein erheblicher Zusatznutzen ableitbar ist.

Der Zusatznutzen wird des Weiteren durch die vorhandenen Daten aus dem laufenden Studienprogramm unterstützt: Mit den Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 liegen Daten zu einem breiteren Patientenkollektiv vor. In die Studie CL-304 waren Patienten mit 2 (Kohorte 1) und mit 3 *SMN2*-Kopien eingeschlossen (Kohorte 2). Die Ergebnisse schließen damit Patienten ein, die von den Studienpopulationen in CL-101 und CL-303 noch nicht abgedeckt sind und zeigen zudem, dass mit einer frühzeitigen Behandlung noch bessere Effekte erzielt werden können: Die Patienten in der Studie CL-304 waren zum Zeitpunkt der Behandlung symptomfrei und zeigen bisher eine nahezu alterstypische Entwicklung der motorischen Funktion (Abbildung 1-4). Die beobachteten Ergebnisse aus dem laufenden Studienprogramm sind insgesamt in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnissen der abgeschlossenen Studien CL-303 und CL-101, auf deren Basis ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Mit der Beobachtungsstudie LT-001 liegen Daten für diesen Zusatznutzen für inzwischen 4,1 – 5,2 Jahre nach Gentransfer vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Dezember 2019 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 4,8 Jahre alt.

Fazit: Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt. Damit besteht für Onasemnogen-Abeparvovec nach AM-NutzenV ein **erheblicher Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 5q13-assoziierter SMA zugelassen mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien (Zielpopulation).

SMA Typ 1 ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglings- und Kindesalter. Die vorherrschenden klinischen Anzeichen für SMA Typ 1 sind Muskelschwäche und -atrophie, die den gesamten Körper betreffen („floppy infants“). SMA Typ 1 ist dadurch definiert, dass die betroffenen Patienten niemals sitzen lernen. Aufgrund der Muskelschwäche wird auch eine Kontrolle des Kopfes oft nicht erreicht. Die ersten Symptome der Erkrankung treten bereits in einem Alter von < 6 Monaten (in der Regel < 3 Monaten) auf. Als Konsequenz der Schwäche der Atemmuskulatur wird typischerweise eine paradoxe Atmung beobachtet. Zudem sind Bulbärfunktionen wie z. B. das Schlucken und Sprechen, sowie der Gastrointestinaltrakt betroffen, was bei den Kindern oft zu einer Mangelernährung führt. Die Ergebnisse systematisch durchgeführter Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 bestätigen, dass die Patienten in einem Alter von 0 bis maximal 8 Monaten die ersten Symptome zeigen, worauf eine kontinuierliche und oft initial dramatische Verschlechterung beobachtet wird. CHOP-INTEND-Werte von über 40 Punkten werden nur in Einzelfällen beobachtet und zwar bei Patienten mit spätem Auftreten der Symptome bzw. einer milderen Verlaufsform der Erkrankung. Unabhängig davon tritt im natürlichen Verlauf eine Verbesserung der CHOP-INTEND-Werte nach Symptombeginn nicht mehr auf. Trotz der Möglichkeit intensiver therapeutischer Maßnahmen (künstliche Ernährung, künstliche Beatmung) beträgt das mediane Überleben[38] bei den Patienten mit SMA Typ 1 5,8 – 13,5 Monate (Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Studien).

Bei Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen in einem Alter von 6 – 18 Monaten die ersten

[38] Überleben definiert als Zeit bis zu dem Ereignis Tod oder dauerhafte Beatmung

Symptome auftreten. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird in der Regel erreicht, freies Gehen jedoch nicht.

Für Patienten mit > 3 *SMN2*-Kopien und entsprechend milderer Form der Erkrankung (in der Regel SMA Typ 3 und Typ 4) ist Onasemnogen-Abeparvovec derzeit nicht zugelassen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit SMA Typ 1 und Typ 2 erfahren einen frühen und irreversiblen Verlust von Motorneuronen, Patienten mit SMA Typ 1 bereits in den ersten 3 Lebensmonaten, was eine frühzeitige und schnell wirkende Therapie erfordert. Durch die schwache Muskulatur ist u. a. ein effektives Abhusten oraler Sekrete erschwert, was die Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen erhöht, die häufigste Todesursache sind Atemwegserkrankungen. Die betroffenen Kinder sind nicht in der Lage wesentliche motorische Meilensteine (Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen) zu erreichen. Von der Muskelschwäche sind zudem essentielle Funktionen wie z. B. das Saugen, Schlucken und Atmen betroffen. Das schwerwiegende Krankheitsbild führt dazu, dass ohne Arzneimittel, die das Absterben der motorischen Neuronen verhindern, SMA Typ 1 eine extreme Belastung für die betroffenen Kinder, die Familien und auch die Behandler darstellt.

Eine frühe Einleitung von unterstützenden therapeutischen Maßnahmen (Beatmung, künstliche Ernährung, Absaugen von Sekreten) kann die Lebenserwartung der Kinder deutlich verlängern, die kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes, das Nicht-Erreichen von motorischen Meilensteinen, die generellen funktionellen Einschränkungen und letztendlich ein früher Tod können durch diese Maßnahmen jedoch nicht verhindert werden. Dementsprechend können diese Maßnahmen, je nach Ausmaß und Invasivität, zwar eine Verbesserung der akuten Situation bewirken, langfristig jedoch ggf. auch eine Verschlechterung der Lebensqualität darstellen („Verlängerung des Leidens“). Somit ist bei der Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 eine sorgfältige Abwägung der individuellen Situation und der eingesetzten Maßnahmen notwendig. Der Bedarf an Wirkstoffen, die dieses Krankheitsbild verbessern, ist extrem hoch. Jede Verbesserung des klinischen Bildes stellt bei dieser schwerwiegenden Erkrankung einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Patienten mit SMA Typ 2 lernen ohne Behandlung niemals laufen und versterben früh, in einem Alter von ca. 20 – 40 Jahren. Zeit ihres Lebens sind sie auf einen Rollstuhl angewiesen und leiden an Komorbiditäten durch die Immobilität. Die Patienten müssen sich aufgrund von Skoliose meist mehrfach größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen und haben mit respiratorischen Problemen zu kämpfen. Eine Verbesserung der motorischen Funktion, die z. B. das Laufen und damit mehr Bewegung ermöglichen würde, würde für diese Patienten eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebensqualität darstellen und das Leben verlängern.

Erst seit 2017 gibt es mit Nusinersen (SPINRAZA®) die erste und einzige andere Therapie zur Behandlung der SMA, die bei einem Teil der Patienten eine deutliche Verbesserung bewirkt. Von den SMA Typ 1 Patienten waren in der pivotalen Studie zu Nusinersen (ENDEAR) nach maximal 13 Monaten Beobachtungszeit trotz der Behandlung 39 % der Patienten jedoch verstorben oder dauerhaft beatmungspflichtig[39] und nur 8 % der Patienten haben den motorischen Meilenstein „freies Sitzen“ erlernt.

Tabelle 1-10: Ergebnisse der ENDEAR-Studie; ausgewählte Endpunkte entsprechend Angaben des G-BA (Beschluss, mündliche Anhörung) und entsprechende Ergebnisse der Studien CL-101 und CL-303

	ENDEAR				**CL-101**		**CL-303**	
	Nusinersen		**Best supportive care (BSC)**		**Onasemnogen-Abeparvovec**		**Onasemnogen-Abeparvovec**	
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Mortalität								
Tod	80	13 (16)	41	16 (39)	12	0	22	1 (4,5)[40]
Morbidität								
Tod oder dauerhafte Beatmung	80	31 (39)	41	28 (68)	12	0	22	2 (9,1)
Dauerhafte Beatmung	80	18 (23)	41	13 (32)	12	0	22	1 (4,5)
Patienten mit Erreichen des Meilensteins	73[b]		37[b]		12		22	
Kopfkontrolle		16 (22)		0		11 (91,7)		17/20 (85,5)
Freies Sitzen		6 (8)		0		9 (75,0)[c] 10 (83,3)[d]		13 (59,1)[c] 14 (63,6)[d]
Stehen mit Unterstützung		1 (1)		0		2 (16,7)[e]		1 (4,5)
Freies Gehen		-[f]		-[f]		2 (16,7)		1 (4,5)

[a]Patienten mit Ereignis bei Ereigniszeitanalysen; Patienten mit Erreichen der motorischen Meilensteine sind im Beschluss nicht abgebildet und die entsprechenden Ergebnisse wurden aus der Studienpublikation bzw. der mündlichen Anhörung zur Bewertung von Nusinersen ergänzt.

[b]Im Gegensatz zu den Angaben, die dem G-BA-Beschluss entnommen wurden (bezogen auf das ITT-Set), beziehen sich die Angaben zu motorischen Meilensteinen auf das „Efficacy-Set“, in das ausschließlich Patienten eingeschlossen sind, die mindestens die Visite zu Tag 183 abgeschlossen hatten.

[c]Definition nach # 26 Bayley Scale

[d]Definition nach WHO-MGRS

[e]Zwei weitere Kinder haben den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ im Verlauf der Langzeitbeobachtung LT-001 erreicht (per Video bestätigt)

[39] Definiert als die Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung (≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für ≥ 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses).
[40] Kein Zusammenhang mit der Studienmedikation

	ENDEAR		CL-101	CL-303
	Nusinersen	**Best supportive care (BSC)**	**Onasemnogen-Abeparvovec**	**Onasemnogen-Abeparvovec**
[f]Nicht berichtet.				

Zudem ist die wirksame Dosis erst nach ca. 2 Monaten erreicht, die Behandlung mit Nusinersen erfordert entsprechend zu Therapiebeginn 4 Aufsättigungsdosen (intrathekal). An diese initiale Behandlungsphase schließt sich aufgrund des kontinuierlichen Abbaus der mRNA dauerhaft alle 4 Monate eine erneute intrathekale Therapie an. Trotz des erheblichen Therapiefortschritts, den Nusinersen darstellt, bleibt somit ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Wirkstoffen mit einem schnelleren Wirkeintritt, die das Überleben verlängern, frühzeitige dauerhafte Beatmung verhindern und das Erreichen weiterer motorischer Meilensteine ermöglichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	45 – 65
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation basiert auf einer Inzidenz von 1 pro 11.000 bis 1 pro 10.000 Lebendgeborenen Patienten in Deutschland pro Jahr (Angaben in der Literatur). Die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf SMA wird derzeit durch den G-BA evaluiert, bisher gibt es in Deutschland nur ein Pilotprojekt. Wenn Daten aus einem flächendeckenden Neugeborenen-Screening in Deutschland zur Verfügung stehen, wird sich die Inzidenz mit einer größeren Aussagesicherheit schätzen lassen.

Die Inzidenz ist für die Berechnung der Zielpopulation die relevante Bezugsgröße, da es sich um eine einmalige Therapie handelt. Dies entspricht einer langfristigen Betrachtung, bei der bereits prävalente Patienten, die zum Zeitpunkt der Markteinführung ebenfalls für eine Behandlung in Betracht kommen, nicht berücksichtigt werden. Diese Unsicherheiten, sowie abweichende Angaben in aktuellen quellen, sind in Modul 3 adressiert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3).

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	Erheblich	45 – 65
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien	- Nicht zutreffend. Das Konzept von Jahrestherapiekosten ist für eine einmalig angewendete Gentherapie mit langfristiger Wirksamkeit nicht sachgerecht. Stattdessen ist in Tabelle 1-14 eine alternative Kostenbetrachtung über 10 und 15 Jahre angegeben.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Der Produktpreis (Krankenhauseinkaufspreis) beträgt 1.945.000,00 € für jede der im Markt verfügbaren Packungen von ZOLGENSMA®. Zusätzlich fällt auf den Krankenhauseinkaufspreis die Mehrwertsteuer in Höhe von 16 % an[41], so dass sich pro Packung Kosten in Höhe von 2.256.200,00 € ergeben (= 1.945.000,00 € x 1,16). Zusätzlich fallen für die Behandlung zusätzliche GKV-Leistungen an, die mit Kosten von 41,75 € zu Buche schlagen. Die Kosten für ZOLGENSMA® für die GKV betragen somit 2.256.241,75 €.

Es handelt sich um eine langfristige Wirkung bei einer bisher unheilbaren Erkrankung. Die Behandlung erfolgt jedoch nur einmalig in Jahr 1, weswegen eine Darstellung von Jahrestherapiekosten, wie im Rahmen der Nutzenbewertung üblicherweise vorgenommen, die Behandlungskosten nicht adäquat abbildet.

[41] Die angegebenen Kosten beziehen den ab dem 01.07.2020 vorübergehend bis zum 31.12.2020 geltenden abgesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % ein, der im Rahmen des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes beschlossen wurde.

Tabelle 1-14: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Patient und Jahr in Euro** Kostenbetrachtung über 10 Jahre	**Kosten pro Patient und Jahr in Euro** Kostenbetrachtung über 15 Jahre
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) *Infusionslösung*	225.624,18 €	150.416,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population / Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
-	-	-	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Nicht zutreffend. Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt.

Das einzige weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel ist Nusinersen (SPINRAZA®). Eine der Kostendarstellung des zu bewertenden Arzneimittels analoge Kostenbetrachtung über 10 bzw. 15 Jahre für eine Therapie mit Nusinersen ist in der folgenden Tabelle 1-16 angegeben.

Tabelle 1-16: Kosten für die GKV für weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Patient und Jahr in Euro** Kostenbetrachtung über 10 Jahre	**Kosten pro Patient und Jahr in Euro** Kostenbetrachtung über 15 Jahre
Nusinersen (SPINRAZA®) *Injektionslösung*	280.038,86 €	271.552,83 €

Der Betrachtung für Nusinersen liegen Kosten für die GKV von 84.860,26 € pro Packung zugrunde, sowie eine fachinformationskonforme Anwendung von sechs Anwendungen in Jahr 1 und drei Anwendungen in jedem folgenden Jahr. Zusätzliche GKV-Leistungen wurden nicht veranschlagt. Bei der intrathekalen Gabe von Nusinersen fallen zwar zusätzliche GKV-Leistungen an, die jedoch noch nicht in den EBM-Katalog übernommen wurden und daher bisher nicht quantifizierbar sind.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt. Das klinische Zentrum sollte dafür folgende Anforderungen erfüllen bzw. Versorgungsmöglichkeiten bereitstellen (Qualifikation):

- Umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung der Spinalen Muskelatrophie
- Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Neuropädiatrie
- Physiotherapeuten, die in der Durchführung von standardisierten Muskeltests geschult sind
- Angemessene psychosoziale Versorgung
- Stationäre Versorgungsmöglichkeit inklusive pädiatrischer Intensivmedizin

Die Dosis wird über das Körpergewicht des Patienten bestimmt, die empfohlene Dosis beträgt 1,1 x 10^{14} vg/kg. Dosierungsempfehlungen bestehen für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 – 21,0 kg (Tabelle 1-17).

Tabelle 1-17: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation)

Körper-gewicht [kg]	**Dosis [vg]**	**Dosisvolumen [mL]**	**Durchstechflaschen pro Karton**
2,6 – 3,0	$3{,}3 \times 10^{14}$	16,5	2
3,1 – 3,5	$3{,}9 \times 10^{14}$	19,3	3
3,6 – 4,0	$4{,}4 \times 10^{14}$	22,0	3
4,1 – 4,5	$5{,}0 \times 10^{14}$	24,8	3
4,6 – 5,0	$5{,}5 \times 10^{14}$	27,5	4
5,1 – 5,5	$6{,}1 \times 10^{14}$	30,3	4
5,6 – 6,0	$6{,}6 \times 10^{14}$	33,0	4
6,1 – 6,5	$7{,}2 \times 10^{14}$	35,8	5

Körper-gewicht [kg]	**Dosis [vg]**	**Dosisvolumen [mL]**	**Durchstechflaschen pro Karton**
6,6 – 7,0	$7{,}7 \times 10^{14}$	38,5	5
7,1 – 7,5	$8{,}3 \times 10^{14}$	41,3	5
7,6 – 8,0	$8{,}8 \times 10^{14}$	44,0	6
8,1 – 8,5	$9{,}4 \times 10^{14}$	46,8	6
8,6 – 9,0	$9{,}9 \times 10^{14}$	49,5	6
9,1 – 9,5	$1{,}05 \times 10^{15}$	52,3	7
9,6 – 10,0	$1{,}1 \times 10^{15}$	55,0	7
10,1 – 10,5	$1{,}2 \times 10^{15}$	57,8	7
10,6 – 11,0	$1{,}21 \times 10^{15}$	60,5	8
11,1 – 11,5	$1{,}27 \times 10^{15}$	63,3	8
11,6 – 12,0	$1{,}32 \times 10^{15}$	66,0	8
12,1 – 12,5	$1{,}36 \times 10^{15}$	68,8	9
12,6 – 13,0	$1{,}44 \times 10^{15}$	71,5	9
13,1 – 13,5	$1{,}49 \times 10^{15}$	74,3	9
13,6 – 14,0	$1{,}54 \times 10^{15}$	77,0	10
14,1 – 14,5	$1{,}59 \times 10^{15}$	79,8	10
14,6 – 15,0	$1{,}65 \times 10^{15}$	82,5	10
15,1 – 15,5	$1{,}71 \times 10^{15}$	85,3	11
15,6 – 16,0	$1{,}76 \times 10^{15}$	88,0	11
16,1 – 16,5	$1{,}82 \times 10^{15}$	90,8	11
16,6 – 17,0	$1{,}87 \times 10^{15}$	93,5	12
17,1 – 17,5	$1{,}93 \times 10^{15}$	96,3	12
17,6 – 18,0	$1{,}98 \times 10^{15}$	99,0	12
18,1 – 18,5	$2{,}04 \times 10^{15}$	101,8	13
18,6 – 19,0	$2{,}09 \times 10^{15}$	104,5	13
19,1 – 19,5	$2{,}15 \times 10^{15}$	107,3	13
19,6 – 20,0	$2{,}20 \times 10^{15}$	110,0	14
20,1 – 20,5	$2{,}26 \times 10^{15}$	112,8	14
20,6 – 21,0	$2{,}31 \times 10^{15}$	115,5	14

Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusion erfolgt über einen venösen Katheter in eine periphere Vene der Extremitäten. Die Verabreichung erfolgt über eine langsame Infusion über eine Dauer von ca. 60 Minuten.

Das Nutzen/Risiko-Profil von Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten, die dauerhaft beatmungspflichtig sind, nicht belegt.

Im Risk-Management-Plan (RMP) sind die folgenden wichtigen identifizierten Risiken gelistet:

- Hepatotoxizität
- Transiente Thrombozytopenie

Aus diesen Risiken resultiert eine Vor- und Begleitmedikation mit Prednisolon (Tabelle 1-18) sowie Überwachungsmaßnahmen, die in der Fachinformation implementiert sind.

Tabelle 1-18: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

Vor der Infusion	24 Stunden vor Onasemnogen-Abeparvovec	Prednisolon p. o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
Nach der Infusion	30 Tage (einschl. Tag der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec)	Prednisolon p. o. 1 mg/kg/Tag (oder Äquivalent)
	anschließend 28 Tage: Bei Patienten mit unauffälligem Befund (klinischer Untersuchungsbefund normal, Gesamtbilirubin, ALT- und AST-Werte jeweils unter dem 2-Fachen der Normobergrenze (ULN)) am Ende des 30-Tages-Zeitraums **oder** Bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten am Ende des 30-Tages-Zeitraums: Fortführung bis die AST- und ALT-Werte unter 2-facher ULN liegen und alle anderen Beurteilungen wieder in den Normalbereich zurückgegangen sind, anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage.	Ausschleichende Reduktion der Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent), z. B. 2 Wochen mit 0,5 mg/kg/Tag und danach 2 Wochen mit 0,25 mg/kg/Tag Prednisolon p. o. Systemische Kortikosteroide (Äquivalent zu Prednisolon 1 mg/kg/Tag) p. o.
Die Leber-Transaminasen sollten nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 3 Monate lang überwacht werden		

Erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN betrugen, wurden bei bis zu 12 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten berichtet und wurden als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend betrachtet. Zwei Patienten hatten AST- und ALT-Erhöhungen von > 20-fache ULN (einer dieser Patienten hatte eine Virusinfektion). Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch, zeigten keine Gelbsucht oder eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin und erfüllten nicht die Kriterien nach Hy's Law. Die Erhöhung der Serum-Transaminase ging unter der Prednisolon-Behandlung zurück und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen.

Eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert (4,1 %) wurde an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet und klang normalerweise innerhalb von zwei Wochen ab. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt. Kein Patient hatte klinische Symptome, die mit dem Rückgang der Thrombozytenzahl assoziiert waren.

Als wichtiges potenzielles Risiko ist das auftreten kardialer Ereignisse im RMP angegeben: Nach der Infusion von Onosemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel (3,1 %) bis zu 0,2 µg/l beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet.

Spezielle Anforderungen für den Umgang mit dem Arzneimittel

Das Arzneimittel enthält einen genetisch modifizierten Organismus. Regionale Vorschriften für den Umgang mit solchen Produkten sind einzuhalten.

Zeitweilig kann eine Ausscheidung von Onasemnogen-Abeparvovec über den Stuhl erfolgen. Das betreuende Personal und die Familien der Patienten sollten über den Umgang mit den Ausscheidungen informiert werden. Instruktionen zur richtigen Handhygiene beim direkten Kontakt mit Ausscheidungen sollten für mindestens einen Monat nach Behandlung befolgt werden. Einwegwindeln können in den Hausmüll entsorgt werden.

Onasemnogen-Abeparvovec sollte unter sterilen Bedingungen zubereitet werden („*biosafety cabinet class II*“). Arbeitsflächen und Material, welches möglicherweise mit Onasemnogen-Abeparvovec in Kontakt gekommen ist, muss mit einem angemessenen Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Weitere Anforderungen nach Zulassung des Arzneimittels

Es handelt sich bei der Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec um eine Zulassung unter besonderen Bedingungen („conditional approval“). Bei jeder jährlichen Erneuerung sind die Zwischenergebnisse der laufenden Phase-III-Studien CL-304 und CL-302 vorzulegen. Bei der ersten jährlichen Verlängerung ist der Abschlussbericht der Studie CL-303 einzureichen.

Zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse bei Patienten mit SMA-Diagnose, einschließlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zolgensma, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine prospektive Beobachtungs-Registerstudie AVXS-101-RG-001 durchführen und deren Ergebnisse gemäß einem vereinbarten Protokoll vorlegen. Das Studienprotokoll dieser Registerstudie ist in Modul 4 beschrieben und als Referenz in Modul 5 abgelegt.