

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Onasemnogen-Abepravovec (ZOLGENSMA®)*

AveXis EU Ltd.

### **Modul 3A**

*5q-assoziierte spinale Muskelatrophie mit biallelischer Mutation von SMN1 und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei SMN2-Kopien*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 25.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einteilung der SMA in Subtypen.....	16
Tabelle 3-2: Ergebnisse der ENDEAR-Studie entsprechend G-BA-Beschluss [42] <sup>a</sup> .....	23
Tabelle 3-3: Ergebnisse zur Prävalenz von SMA Typ 1 von Verhaart et al. [28].....	28
Tabelle 3-4: Angaben zur GKV-Zielpopulation im G-BA-Beschluss zu Nusinersen [42].....	29
Tabelle 3-5: ICD-10-GM-2018, Gruppe G12 [53].....	29
Tabelle 3-6: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2016, Zugriff 22.10.2018 [57] .....	31
Tabelle 3-7: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2017, Zugriff 02.10.2019 [57] .....	31
Tabelle 3-8: SMA Typ 1 (ICD-10-GM G12.0), Sterbefälle 2012 – 2015 .....	32
Tabelle 3-9: Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2013 – 2018 [61] .....	33
Tabelle 3-10: Lebendgeburten in Deutschland in den folgenden 5 Jahren .....	35
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	37
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-16: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation [6]) .....	51
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-19: Prednisolon-Behandlungsmodus .....	61
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	62
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	64
Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Therapiekosten.....	66
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67

Tabelle 3-24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre .....	67
Tabelle 3-25: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion .....	77
Tabelle 3-26: Spezifische Anforderungen für das Inverkehrbringen von ZOLGENSMA <sup>®</sup> , die von der Zulassungsbehörde gefordert werden.....	83
Tabelle 3-27: Spezifische Anforderungen, die von der Zulassungsbehörde aufgrund der Zulassung unter besonderen Bedingungen („conditional approval“) gefordert werden (PAES = post-authorization efficacy study).....	83
Tabelle 3-28: Liste wichtiger identifizierter und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen .....	85
Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	85
Tabelle 3-30: Weitere Anforderung (PASS = post authorisation safety study).....	91
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Rolle des <i>SMN1</i> - und des <i>SMN2</i> -Gens für die Produktion von SMN-Protein .....	13
Abbildung 3-2: Risiko der Entwicklung von SMA Typ 1, 2 oder 3 in Abhängigkeit der <i>SMN2</i> -Kopienzahl (nach [26]).....	14
Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der Patienten mit SMA Typ 1 bis 3 in Abhängigkeit der <i>SMN2</i> -Kopienzahl (nach [25]) .....	15
Abbildung 3-4: <i>SMN2</i> -Kopienzahl bei Patienten mit einem gegebenen Subtyp (nach [25])..	15
Abbildung 3-5: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 in der PNCR- und in der NeuroNEXT-Kohorte (SMA Typ 1).....	18
Abbildung 3-6: Krankenhausfälle von 2010 bis 2017 .....	31
Abbildung 3-7: Steigerung der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland von 2013 bis 2018.....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHMP AR	CHMP Assessment Report
CHOP INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DSF	Durchstechflasche(n)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gammaglutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, andere Bezeichnung für das Enzym Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, andere Bezeichnung für die Alanin-Aminotransferase (ALT)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KHAEP	Krankenhauseinkaufspreis
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NeuroNEXT	<i>Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials</i>
PNCr	<i>Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network</i>
PZN	Pharmazentralnummer

RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival of motor neuron</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Tromethamin
ULN	<i>Upper limit of normal</i> , obere Grenze des Normalwertes
vg	Vektorgenom
ZE	Zusatzentgelt

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung der 5q13-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) zugelassen und zwar bei Patienten mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien [1].

SMA ist eine sehr schwerwiegende seltene Erkrankung, die in Deutschland pro Jahr bei ca. 62 – 79 Patienten diagnostiziert wird (s. Abschnitt 3.2.3), ca. 60 % dieser Patienten leiden an der schwersten Form SMA Typ 1 und haben in der Regel 2 SMN2-Kopien. Patienten mit 3 SMN2-Kopien, die vom Phänotyp zumeist SMA Typ 2 entsprechen und die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind, machen ca. 30 % aus, wobei die Angaben in der Literatur variieren (s. Abschnitt 3.2.3).

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Orphan Drug, d. h. zur Behandlung eines seltenen Leidens (SMA) zugelassen [2]. Der Zusatznutzen gilt daher nach Absatz 1, Satz 11 § 35a SGB V als belegt. „Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden“ [3], d. h. Nachweise des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die Bewertung von Onasemnogen-Abeparvovec dementsprechend nicht benannt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 23.07.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA unter der Vorgangsnummer 2018-B-099 stattgefunden [4]. Die Festlegung einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ war nicht Thema des genannten Gesprächs, da für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 14/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erwartet wurde.

Der Orphan Drug Status wurde mit der Erteilung der Zulassung bestätigt [2].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec in der aktuellen Fassung entnommen. Des Weiteren sind die Niederschrift zum Beratungsgespräch, das mit dem G-BA stattgefunden hat, und Informationen zur Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec als Referenzen beigefügt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf).
2. Europäische Kommission (EC) (2020): Union Register of medicinal products for human use – Zolgensma. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1443.htm>.
3. Bundesregierung (2010 (zuletzt geändert 2017)): § 35a SGB V Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. [Zugriff: 25.01.2019]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-099 [VERTRAULICH]

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Spinale Muskelatrophie ist eine seltene Erkrankung. Der Orphan-Drug-Status von Onasemnogen-Abepravovec wurde mit Zulassung bestätigt, weil die Voraussetzungen nach Ansicht der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nach wie vor erfüllt sind [1]:

- Die Prävalenz der Spinalen Muskelatrophie wurde auf weniger als 0,4 pro 10.000 Personen geschätzt, womit das Kriterium „weniger als 5 in 10.000“ erfüllt ist.
- Die Erkrankung ist lebensbedrohlich und führt zu chronischer Behinderung aufgrund von Muskelschwund, Schwäche, Verlust der Gedeihfähigkeit, sowie pulmonaler und orthopädischer Komplikationen.
- Auch nach Zulassung von Behandlungsmethoden für die spinale Muskelatrophie ist die Annahme, dass ZOLGENSMA für die betroffenen Patienten einen potenziellen signifikanten zusätzlichen Nutzen ("significant benefit") hat, nach wie vor gegeben.

Diese Aspekte, die der Orphan-Drug-Zulassung zugrunde liegen, finden sich auch in den folgenden Abschnitten zum Krankheitsbild (3.2.1), zum therapeutischen Bedarf (3.2.2) und zur Größe der Zielpopulation (3.2.4) wieder.

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

##### 3.2.1.1 Allgemeine Angaben zur Erkrankung SMA (spinale Muskelatrophie)

Onasemnogen-Abepravovec ist zur Behandlung von Patienten mit klinischer Diagnose einer 5q13-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) Typ 1, Werdnig-Hoffmann-Erkrankung, zugelassen, sowie bei Patienten mit SMA, die eine biallelische Mutation von *SMN1* und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens aufweisen [2].

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine schwerwiegende und progressive neuromuskuläre Erkrankung [3, 4], die auf einem Verlust oder Defekt des *SMN1*-Gens („*survival motor neuron gene*“) beruht (Abschnitt 3.2.1.2, Ursachen der Erkrankung). Das Vorliegen einer homozygoten Deletion von *SMN1* ist zu 100 % spezifisch für SMA [5-7], die finale Diagnose beruht auf einem Gentest [8]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, ca. eine von 54 Personen

bis eine von 45 Personen ist Träger („Carrier“) des Merkmals (heterozygot) [6, 7, 9, 10]. Der Gendefekt führt zu einem Mangel an funktionellem „*survival of motor neuron*“(SMN)-Protein.

Obwohl das SMN-Protein ubiquitär exprimiert wird, führt der Mangel vorwiegend zum Absterben motorischer Neuronen im Vorderhorn und im Hirnstamm [11-14]. Die fehlende Innervation der zugehörigen Muskeln hat Muskelschwäche und -atrophie zur Folge [5, 6, 15, 16]. Dementsprechend manifestiert sich die Erkrankung als schlaffe, atrophe Paresen der axialen Muskulatur und der proximalen Extremitätenmuskulatur [8]. Der natürliche Verlauf der SMA reicht von einer schwerwiegenden Muskelschwäche und dem Bedarf an künstlicher Beatmung bereits kurz nach der Geburt bis zu einem Auftreten von erster Muskelschwäche erst im Erwachsenenalter [3, 17, 18]. Die Symptome sowie das Ausmaß und der Zeitpunkt, zu dem von der Muskelschwäche lebenswichtige Funktionen wie die Atmung und die Nahrungsaufnahme betroffen sind, hängt stark davon ab, welcher Schweregrad der Erkrankung vorliegt (s. Abschnitt 3.2.1.3, Klassifikationsschema). Patienten mit  $\leq 3$  *SMN2*-Kopien haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, einen schweren Phänotyp der SMA zu entwickeln. Patienten mit SMA Typ 1 entwickeln bereits in einem Alter von  $< 6$  Monaten Symptome, der Krankheitsverlauf ist dramatisch. Die Patienten erreichen im Prinzip keine motorischen Meilensteine und versterben früh. Die Patienten weisen in der Regel 2 *SMN2*-Kopien auf, gelegentlich jedoch auch 3 oder in sehr seltenen Fällen 4 (s. Abbildung 3-2). Neben Patienten mit SMA Typ 1, die bereits klinische Symptome aufweisen, ist Onasemnogen-Abeparvovec auch zur Behandlung von Patienten zugelassen, die bis zu 3 *SMN2*-Kopien aufweisen, unabhängig davon, ob in einem Alter  $< 6$  Monate bereits Symptome aufgetreten sind [2]. Diese Patienten entsprechen in der Regel dem Phänotyp SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien) oder SMA Typ 2 (3 *SMN2*-Kopien). Patienten mit SMA Typ 2 haben eine Lebenserwartung von ca. 20 – 40 Jahren, lernen niemals laufen und sind zeitlebens auf einen Rollstuhl angewiesen (s. Tabelle 3-1 in Abschnitt 3.2.1.3). Zur Behandlung von Patienten mit  $> 3$  *SMN2*-Kopien, d. h. milderer Ausprägung der Erkrankung, ist Onasemnogen-Abeparvovec derzeit nicht zugelassen (s. Abschnitt 3.2.1.4, Zielpopulation).

### 3.2.1.2 Ursache der Erkrankung

Ursache der SMA ist eine Mutation oder Deletion der telomerischen Form des *SMN*-Gens (*SMN1*) auf Chromosom 5 (5q13) [8, 10, 17-20]. Unabhängig vom Phänotyp (Abschnitt 3.2.1.3) liegt in über 95 % der Fälle eine homozygote Deletion von *SMN1* vor [5, 10, 15, 21]. Das SMN-Protein, das Expressionsprodukt von *SMN1*, ist ein aus 294 Aminosäuren bestehendes Polypeptid [5]. Trotz der spezifischen Symptomatik spielt das SMN-Protein in allen Zellen eine wesentliche Rolle beim RNA-Splicing-Prozess [17]. Das SMN-Protein-Expressionslevel ist in Motorneuronen höher als in anderen Geweben, was deren besondere Anfälligkeit für den Gendefekt erklären könnte [5].

Alle Patienten besitzen mit *SMN2* zusätzlich zu *SMN1* noch eine centromerische Form des Gens in unterschiedlicher Kopienzahl [11]. Der Defekt des *SMN1*-Gens kann durch das *SMN2*-Gen nur in einem sehr begrenzten Umfang aufgefangen werden, da dieses lediglich zu einem niedrigen Grad zur Expression von intaktem SMN-Protein führt [22]. Die Gene *SMN1* und *SMN2* unterscheiden sich geringfügig: Der Unterschied zwischen den Genen betrifft insgesamt

5 Basenpaare und 1 Basenpaar im kodierenden Teil des Gens [5]. Der Austausch von Cytidin und Thymin [21] in der Basensequenz des kodierenden Teils des *SMN2*-Gens führt jedoch dazu, dass in ca. 90 % der Fälle Exon 7 während des Splicing-Vorgangs verloren geht (*SMN $\Delta$ 7*) [5]. Das dadurch entstehende Protein ist zu 90 – 95 % ohne Funktion [11, 12, 22, 23]. Interindividuell unterschiedlich liegen meist zwischen null und vier Kopien [8] des *SMN2*-Gens vor (bei SMA-Patienten mindestens eine Kopie<sup>1</sup> [5, 8, 24]).

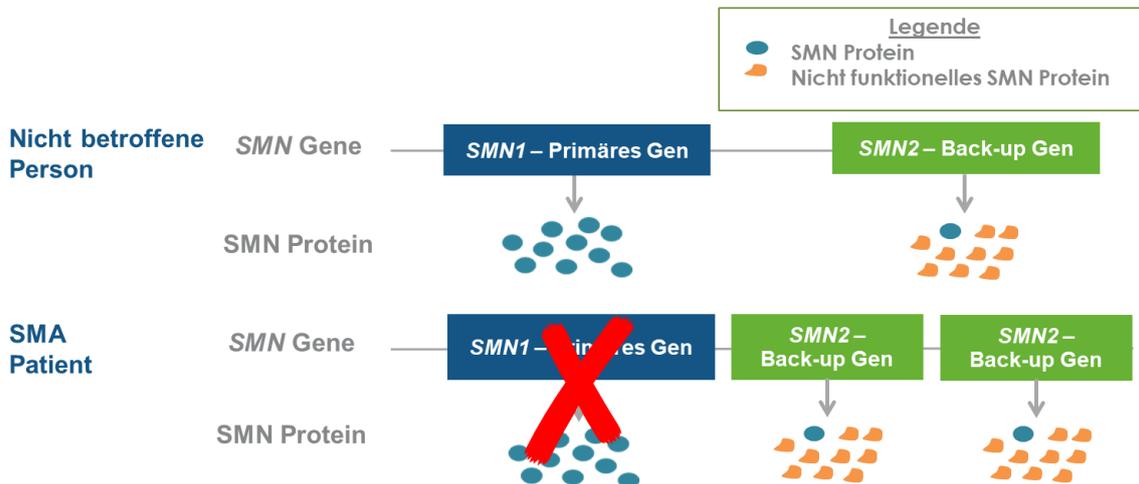


Abbildung 3-1: Rolle des *SMN1*- und des *SMN2*-Gens für die Produktion von SMN-Protein

Eine höhere Kopienzahl des *SMN2*-Gens führt zu einer größeren Menge an funktionsfähigem SMN-Protein und korreliert stark mit dem Schweregrad der Erkrankung [8, 13, 16, 17, 25]. Kinder mit nur einer Kopie des *SMN2*-Gens entwickeln zu nahezu 100 % SMA Typ 1 (Beschreibung s. Abschnitt 3.2.1.3), also die schwerste Verlaufsform<sup>2</sup>, beim Vorliegen von 2 Kopien sind es noch 97,3 % (Abbildung 3-2) [26].

Zusätzlich zur Anzahl an *SMN2*-Kopien kann der Phänotyp der Erkrankung durch Modifikationen des *SMN2*-Gens beeinflusst werden. Bekannt ist z. B. eine Konversion von Guanin zu Cytidin an Position 859 in Exon7 des *SMN2*-Gens (c.859G>C). Diese Variation führt zu einer Zunahme der Exon-7-Inklusion um ca. 20 % und einer günstigeren Prognose für die betroffenen Patienten [5].

Patienten mit  $\leq 3$  *SMN2*-Kopien (s. Beschreibung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1.4) haben eine hohe Wahrscheinlichkeit eine schwere Ausprägung der SMA zu entwickeln, welche unbehandelt zu bedeutsamen motorischen Einschränkungen (inklusive der Unfähigkeit zu gehen) führen und mit einem hohen Risiko für respiratorische Komplikationen (Bedarf an unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung), einem hohen Risiko mit orthopädischen

<sup>1</sup> Ein komplettes Fehlen von sowohl *SMN1* als auch *SMN2* wurde bisher nicht beobachtet [23].

<sup>2</sup> Patienten mit SMA Typ 0 verfügen ebenfalls nur über eine Kopie des *SMN2*-Gens, sind in dieser Auswertung jedoch nicht berücksichtigt. Dargestellt ist das Risiko asymptomatischer Patienten SMA Typ 1, 2 oder 3 zu entwickeln. Patienten mit SMA Typ 0 versterben entweder bereits im Mutterleib oder sind bei Geburt schon so stark beeinträchtigt, dass der Tod innerhalb weniger Tage oder Wochen erfolgt.

Komplikationen (schmerzhafte Kontraktionen und Skoliose) und einer verringerten Lebenserwartung assoziiert ist. Feldkötter et al. 2002 untersuchten das Risiko in Abhängigkeit von der SMN2-Kopienzahl einen bestimmten Subtyp der SMA zu entwickeln Abbildung 3-2.

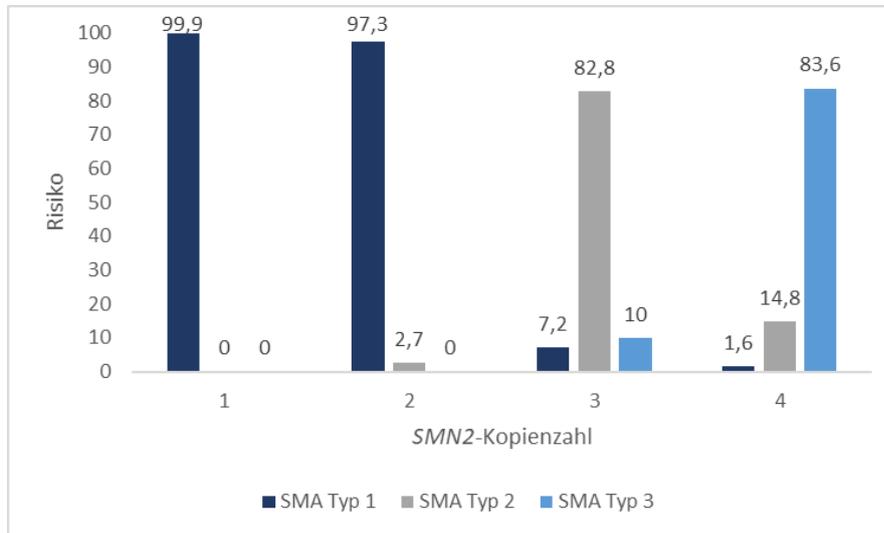


Abbildung 3-2: Risiko der Entwicklung von SMA Typ 1, 2 oder 3 in Abhängigkeit der SMN2-Kopienzahl (nach [26])

Eine aktuellere Arbeit ist die Untersuchung von Calucho et al. aus dem Jahr 2018. Die Autoren korrelierten die SMN2-Kopienzahlen mit beobachteten Ausprägungen der SMA anhand der Auswertung von 625 spanischen Patienten und ergänzten ihre Beobachtungen durch Literaturangaben zu 2.834 Patienten. Damit ist die Datenbasis umfangreich und aktuell. Für Patienten mit 1-2 SMN2-Kopien bzw. für Patienten mit SMA Typ 1 ist die Korrelation zwischen Ausprägung und Kopienzahl recht deutlich: 96 % der beobachteten Patienten mit einer SMN2-Kopie und 79 % der Patienten mit zwei SMN2-Kopien wurden mit SMA Typ 1 diagnostiziert. Bei den Patienten mit 3 SMN2-Kopien zeigte sich ein heterogeneres Bild: 15 % hatten SMA Typ 1, 54 % Typ 2 und 31 % Typ 3 (Abbildung 3-3), ein ähnliches Bild ergibt die umgekehrte Betrachtung, d. h. Anzahl der SMN2-Kopien bei gegebener Diagnose (Abbildung 3-4).

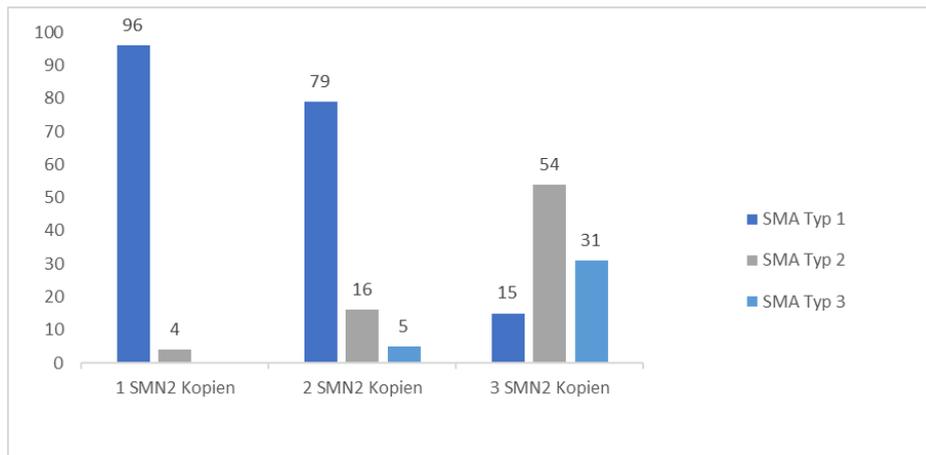


Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der Patienten mit SMA Typ 1 bis 3 in Abhängigkeit der SMN2-Kopienzahl (nach [25])

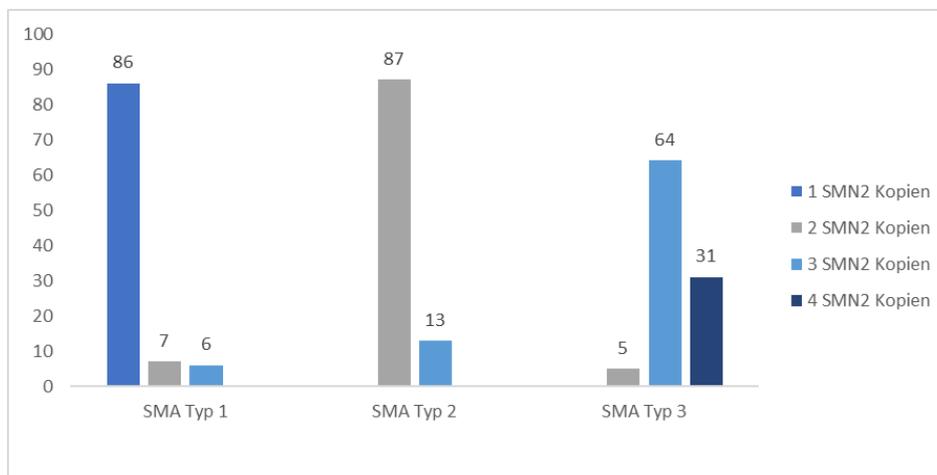


Abbildung 3-4: SMN2-Kopienzahl bei Patienten mit einem gegebenen Subtyp (nach [25])

### 3.2.1.3 Klassifikationsschema und maximal erreichte motorische Meilensteine

Das klinische Spektrum der SMA sowie das Alter, in dem sich die ersten Symptome manifestieren, ist breit [17, 27]. Historisch wird der Schweregrad der SMA danach eingeteilt, wann die ersten Symptome auftreten und welche maximale motorische Funktion erreicht wird („motorische Meilensteine“) [13]. Ursprünglich wurde die SMA in die drei Typen 1 – 3 unterteilt und wie folgt charakterisiert [5, 17, 18, 20, 28]: Patienten mit SMA Typ 1 lernen niemals sitzen, Patienten mit Typ 2 lernen zwar sitzen, aber niemals selbstständig gehen. Patienten mit SMA Typ 3 erlernen im Laufe der Entwicklung zwar selbstständig zu gehen, es kommt jedoch im späteren Verlauf, wie bei den anderen Subtypen auch, zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der motorischen Funktionen, wobei die bereits erreichten motorischen Meilensteine wieder verloren gehen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Einteilung der SMA in Subtypen

SMA Typ	Alter bei Auftreten der ersten Symptome		Maximale Motorfunktion	Lebenserwartung	SMN2-Kopien
0	Vor der Geburt		Keine	Wenige Tage bis Wochen	1
1 (infantile SMA, Werdnig-Hoffmann-Erkrankung)	< 6 Monate	1A: Geburt – 2 Wochen	Freies Sitzen wird nicht erlernt	< 2 Jahre	In der Regel 2
		1B: < 3 Monate			
		1C: > 3 Monate			
2 (intermediäre SMA)	6 – 18 Monate		Freies Sitzen wird erlernt, freies Gehen ist nicht möglich	20 – 40 Jahre	In der Regel 3
3 (juvenile SMA, Kugelberg-Welander-Erkrankung)	1,5-10 Jahre	3A: <3 Jahre	Gehen wird erlernt, mit Regression	Normal	3, 4, 5
		3B: >3 Jahre			
4 (adulte SMA)	>35 Jahre		Langsame Verschlechterung	Normal	4, 5

Neben der klassischen Einteilung in drei Subtypen gibt es mit SMA Typ 4 auch eine leichtere Form, die sich erst im Erwachsenenalter manifestiert [28]. Patienten mit SMA Typ 4 haben trotz schwerwiegender Symptome und einer eingeschränkten Lebensqualität eine nahezu normale Lebenserwartung. Patienten mit SMA Typ 0 haben im Gegensatz dazu in der Regel bei Geburt bereits sehr schwere Symptome und versterben meist innerhalb des ersten Lebensmonats [23, 28, 29]. SMA Typ 1 ist damit die schwerste und gleichzeitig die am häufigsten vorkommende Verlaufsform (ca. 60 % der Lebendgeburten mit SMA) [22, 30]. SMA Typ 1 wird zusätzlich von einigen Medizinern in die Unterformen 1A, 1B und 1C unterteilt<sup>3</sup> [27], wobei die schwerste Form (1A) mit SMA Typ 0 überlappt [5].

### 3.2.1.4 Zielpopulation (Patienten mit SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien)

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes SMA zugelassen, die eine biallelische Mutation des *SMN1*-Gens haben und entweder eine klinische Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 *SMN2*-Kopien aufweisen (Zielpopulation). SMA Typ 1 ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglings- und Kindesalter [3, 10-12, 16, 22-24]. SMA Typ 1 ist nach der klassischen Einteilung dadurch definiert, dass die betroffenen Patienten niemals sitzen lernen (s. Abschnitt 3.2.1.3 und Tabelle 3-1) [10, 18, 32]. Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1. Die ersten Symptome werden bereits in einem Alter von < 6 Monaten und zumeist von < 3 Monaten beobachtet. Die

<sup>3</sup> In älteren Quellen erfolgt auch eine Einteilung in die Subtypen 1,1, 1,5 und 1,9 – eine Einteilung, die der Einteilung in 1A, 1B und 1C nahezu entspricht [31]. Der klassische SMA Typ 1-Patient ist dem Subtyp 1B bzw. 1,5 zuzuordnen [27].

vorherrschenden klinischen Anzeichen für SMA Typ 1 sind Muskelschwäche und -atrophie, die den gesamten Körper betreffen („floppy infants“) [5, 33]. Die Schwäche ist meist symmetrisch und die unteren Extremitäten sind stärker betroffen als die oberen Extremitäten [5, 6, 10, 20]. Wegen dieser Charakteristika fallen die Babys durch eine ungewöhnliche Körperhaltung mit gespreizten Beinen auf (Froschschenkelhaltung). Aufgrund der Muskelschwäche wird auch eine Kontrolle des Kopfes oft nicht erreicht [6]. Als Konsequenz der Schwäche der Atemmuskulatur wird typischerweise eine paradoxe Atmung beobachtet (Zwerchfellatmung mit glockenähnlicher Thoraxverformung) [5, 6, 14, 20]. Zudem sind Bulbärfunktionen wie z. B. das Schlucken und auch der Gastrointestinaltrakt betroffen, was bei den Kindern oft zu einer Mangelernährung führt.

Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2. Das grundsätzliche Spektrum der Symptomatik unterscheidet sich nicht von den Patienten mit SMA Typ 1. Die ersten Symptome treten jedoch erst später auf, in der Regel in einem Alter zwischen 6 und 18 Monaten. Damit sind die Patienten in der natürlichen Entwicklung schon weiter fortgeschritten, wenn die ersten Symptome auftreten. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird in der Regel erreicht, „freies Gehen“ jedoch nicht (Tabelle 3-1).

#### **3.2.1.4.1 Natürlicher Verlauf der Erkrankung**

Mit Ausnahme von SMA Typ 0 (und teilweise Typ 1A) sind Patienten mit SMA zum Zeitpunkt der Geburt symptomfrei. Bei allen Subtypen tritt nach dem Auftreten der ersten Symptome eine rasche Verschlechterung ein, der sich eine relativ stabile Phase bzw. langsame Progression anschließt [5, 33]. Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 ist durch ein frühes Auftreten von Symptomen (< 6 Monate), eine rapide Verschlechterung sowie eine geringe Lebenserwartung gekennzeichnet [3, 23, 24]. Patienten mit SMA Typ 1 erfahren einen frühen Verlust von Motoneuronen bereits in den ersten 3 Lebensmonaten mit wesentlichen weiteren Verlusten in den folgenden Monaten (im ersten halben Lebensjahr) [10, 30]. Ohne Intervention versterben die Kinder in der Regel in einem Alter von unter zwei Jahren [3, 5, 6, 9, 15, 16, 34, 35], die häufigste Todesursache sind Atemwegserkrankungen. Von der Muskelschwäche sind essentielle Funktionen wie z. B. das Saugen, Schlucken und Atmen betroffen [5, 6, 23, 24]. Durch die schwache Muskulatur ist zudem ein effektives Abhusten oraler Sekrete erschwert, was die Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen zusätzlich erhöht [6, 24].

Eine frühe Einleitung von unterstützenden therapeutischen Maßnahmen (Beatmung, künstliche Ernährung, Absaugen von Sekreten) kann die Lebenserwartung der Kinder deutlich verlängern [3, 5, 7, 8, 15, 16, 33, 36]. Je nach Invasivität der Maßnahmen können diese zwar eine Verbesserung der akuten Situation bewirken, langfristig jedoch ggf. auch eine Verschlechterung der Lebensqualität darstellen, denn die kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes, das Nicht-Erreichen von motorischen Meilensteinen sowie ein letztendlich früher Tod können durch diese Maßnahmen nicht verhindert werden [14, 35]. Somit ist bei der Behandlung von Patienten mit SMA Typ 1 eine sorgfältige Abwägung der individuell eingesetzten Maßnahmen notwendig (s. auch Abschnitte 3.2.1.4.2 und 3.2.2).

Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1, vor allem in Bezug auf die motorische Funktion und das Überleben, wurde in verschiedenen Kohorten-Studien untersucht [37], von denen ausgewählte Studien im Folgenden kurz beschrieben werden.

Eine Studie des Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCN) wurde 2014 von Finkel et al. veröffentlicht [34]. Die Studie wurde in drei US-amerikanischen Studienzentren durchgeführt. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 34 Patienten mit SMA Typ 1. Dabei wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die bereits in den Zentren in Behandlung waren („chronic“) als auch Patienten mit einer neuen Diagnose („recent“). Auswertungen der Endpunkte (Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung, CHOP INTEND<sup>4</sup>) wurden zusätzlich getrennt nach Typ 1B und 1C vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des kombinierten Endpunkts Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug 13,5 Monate. In Bezug auf den CHOP INTEND war eine kontinuierliche Verschlechterung um im Mittel -1,27 Punkte/Jahr zu verzeichnen.

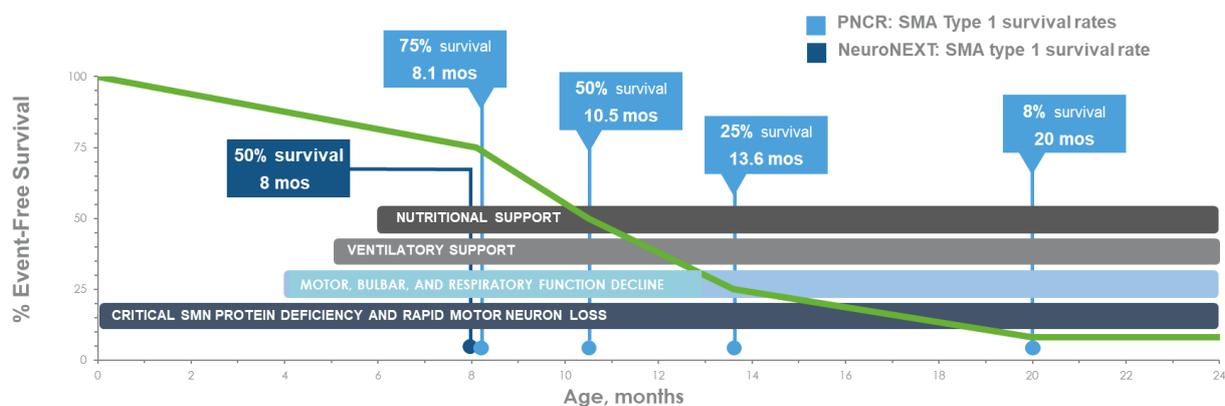


Abbildung 3-5: Überlebenszeit (ereignisfreies Überleben) von Patienten mit SMA Typ 1 in der PNCN- und in der NeuroNEXT-Kohorte (SMA Typ 1)

Eine weitere Kohortenstudie wurde vom Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNEXT) durchgeführt und 2017 von Kolb et al. veröffentlicht [38]. In die Studie wurden 26 SMA-Patienten eingeschlossen, davon 16 Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien, fünf mit drei und einem mit vier Kopien. Bei vier Patienten war die Anzahl der *SMN2*-Kopien unbekannt. Patienten mit entweder zwei oder einer unbekanntem Anzahl an *SMN2*-Kopien erreichten den „Überlebensendpunkt“ (Zeit bis zum Tod oder bis zur Intubation) im Median nach 8 Monaten.

Eine aktuelle retrospektive Studie, die in Italien durchgeführt wurde (De Sanctis et al.), untersuchte 20 SMA-Typ1-Patienten aufgeteilt in drei Schweregrade („moderat“, „typisch“, „schwer“) [32]. Alle 20 Patienten hatten eine homozygote Deletion von *SMN1* und SMA Typ 1 als klinische Diagnose. Acht der Patienten hatten einen typischen Verlauf von SMA Typ 1. Bei

<sup>4</sup> CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, f. eine detailliertere Beschreibung des Messinstruments s. Modul 4.2.5.2

diesen Patienten wurden CHOP INTEND-Scores von über 20 beobachtet, aber – mit einer Ausnahme – von weniger als 40 Punkten (Mittelwert 29,75; Standardabweichung 6,27). Alle Patienten zeigten im weiteren Verlauf der Erkrankung eine kontinuierliche Verschlechterung der CHOP INTEND-Scores um im Mittel -1,83 Punkte/Jahr. Von den 8 Patienten war die Hälfte (4 Patienten) nach 2 Jahren bereits verstorben (12 – 20 Monate). Nur einer der Patienten (12,5 %) überlebte 2 Jahre ohne dauerhafte künstliche Beatmung.

### *Zusammenfassung*

Die Ergebnisse systematisch durchgeführter Studien zum natürlichen Verlauf der SMA Typ 1 entsprechen den in der medizinischen Wissenschaft dokumentierten Erfahrungen: Die Patienten zeigen in einem Alter von 0 bis maximal 8 Monaten die ersten Symptome, worauf eine kontinuierliche und oft initial dramatische Verschlechterung beobachtet wird. CHOP INTEND-Werte von über 40 werden nur in Einzelfällen beobachtet und zwar bei Patienten mit relativ gesehen spätem Auftreten der Symptome bzw. einer mildereren Verlaufsform der Erkrankung [31, 32]. Unabhängig davon tritt im natürlichen Verlauf eine Verbesserung der CHOP-INTEND-Werte nach Symptombeginn nicht mehr auf [31, 32, 34]. Trotz der Möglichkeit intensiver therapeutischer Maßnahmen (künstliche Ernährung, künstliche Beatmung) stirbt ein relevanter Anteil der Patienten mit einem typischen Verlauf der SMA Typ 1 bevor ein Alter von 2 Jahren erreicht ist. Das mediane Überleben, ohne zu versterben oder eine dauerhafte Beatmung zu benötigen, beträgt bei diesen Patienten in Studien 5,8 – 13,5 Monate [9, 18-20, 27, 34, 37-39].

#### **3.2.1.4.2 Behandlung der SMA**

Bis zum Jahr 2017 stand für die Behandlung von SMA (unabhängig vom Subtyp) keine den Krankheitsverlauf beeinflussende Therapie zur Verfügung. Dementsprechend kommt eine Bandbreite an unterstützenden und palliativen Maßnahmen zum Einsatz, um die Krankheitslast zu reduzieren und dem natürlichen Verlauf zumindest eingeschränkt entgegen zu wirken. Je nach Schweregrad der SMA stehen für diese unterstützende Behandlung verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Entsprechend der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec liegt im Rahmen der folgenden Beschreibung der Schwerpunkt auf der Beschreibung von Maßnahmen zur Behandlung der SMA Typ 1, wo Maßnahmen zur Unterstützung der Atmung und der Prävention von gastrointestinalen Komplikationen im Vordergrund stehen [4, 8, 14]. Ergänzt werden die Angaben mit Angaben zu den Behandlungsschwerpunkten bei Patienten mit SMA Typ 2. Auch diese Patienten sollten in regelmäßigen Abständen (alle 6 Monate) zur Untersuchung in die Klinik gebracht werden [14], bei Auftreten entsprechender Symptomatik gelten im Prinzip die gleichen Empfehlungen wie für Patienten mit SMA Typ 1 [8, 14].

Die Behandlung von Kindern mit SMA Typ 1 erfolgt multidisziplinär und muss in enger Abstimmung mit den betroffenen Familien vorgenommen werden. Aufgrund der Schwere der Erkrankung sollte die Kommunikation der Diagnose SMA Typ 1 immer mit dem Angebot psychologischer Unterstützung einhergehen [8, 14]. Die Entscheidung, inwiefern intensive Maßnahmen wie invasive künstliche Beatmung eingeleitet werden, die das Überleben zwar verlängern, damit aber ggf. nur das Leiden verlängern, ist nicht immer einfach [14, 18]. Daher

stehen eine umfassende Betreuung und Information der Familien bei der Behandlung immer im Vordergrund [7]. Die eingeleiteten Maßnahmen sind individuell für jeden Patienten zu bestimmen.

Im Folgenden erfolgt ein kurzer Überblick über therapeutische Maßnahmen, die das Leben der Patienten mit SMA Typ 1 erleichtern. Wesentliche Grundlage für die Angaben sind die aktuellen internationalen Behandlungsempfehlungen in Bezug auf Beatmung, Ernährung und Physiotherapie [8, 14].

### **Beatmung**

Alle Kinder mit SMA Typ 1 erleiden Atemwegsinsuffizienz oder -versagen in den frühen Lebensjahren [13]. Ohne Therapie der Grunderkrankung und ohne wesentliche Hilfe bei der Atmung sterben Kinder mit SMA Typ 1 in der Regel vor dem zweiten Lebensjahr [6, 17]. Dementsprechend stellt Beatmung eine der wesentlichen unterstützenden Maßnahmen dar [8, 14], um sowohl die Überlebenschancen als auch die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Mit der Atmung und dem Atmungssystem verbundene Komplikationen sind ein schwaches Husten mit schlechter Befreiung der Atemwege und Hypoventilation [5, 6]. Die Eltern der betroffenen Kinder sollten entsprechend frühzeitig über die verschiedenen Optionen und die Möglichkeiten der nicht-invasiven Beatmung informiert werden, sowie über den natürlichen Verlauf der Erkrankung und damit verbundene Komplikationen.

Physiotherapie der Brust und Lagerungsdrainage sollten zur Mobilisierung der Atemwegssekrete eingesetzt werden [5, 6, 14]. Zur Unterstützung der Befreiung der Atemwege sollten die betreuenden Personen lernen, das Abhusten mit Hilfe eines entsprechenden Gerätes zu unterstützen, welches allen SMA-Typ-1-Patienten proaktiv zur Verfügung gestellt werden sollte [5-7, 14]. Aufgrund des hohen Risikos für Atemwegserkrankungen empfehlen sich generelle präventive Maßnahmen wie Immunisierungen gegen Grippe, Pneumokokken und das humane respiratorische Synzytial-Virus [5].

Nicht-invasive Beatmung mit positivem Druck wird für alle symptomatischen Kinder mit SMA Typ 1 empfohlen [8], um einerseits auf Atemversagen „vorbereitet“ zu sein, aber auch um die Brustkorbverformung minimal zu halten [14]. Eine Indikation für Intubation und Beatmung (invasive Beatmung) kann bei akuter Infektion bestehen, wenn die nicht-invasive Beatmung nicht ausreicht oder keine passende Maske gefunden wird [5, 8, 14]. Es gibt keinen medizinischen Konsens darüber, ob eine invasive Langzeitbeatmung zu empfehlen ist, wenn nicht-invasive Beatmung auf Dauer nicht ausreicht. Eine Tracheostomie für chronische invasive Beatmung sollte unter Einbeziehung der Eltern und unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes, der Prognose und der Lebensqualität sorgfältig abgewogen werden [5-7, 14].

### **Gastrointestinale Eingriffe und Ernährung**

Gastrointestinale Komplikationen sind bei SMA-Patienten üblich und können primäre und sekundäre Morbidität verursachen, sowie wiederum das Risiko für Aspiration und Pneumonie

erhöhen [5, 8]. Die gastrointestinale Dysfunktion umfasst bei Kindern mit SMA Typ 1 auch Schwierigkeiten und Ermüdung beim Saugen und Schlucken, denn durch die generalisierte Schwäche ist die Kontrolle des Kopfes, das Öffnen des Mundes und auch die Zunge betroffen [5, 8]. Diese Schwierigkeiten haben bei Patienten mit SMA Typ 1 üblicherweise eine Unterernährung zur Folge [4]. Deswegen ist bei den Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Wachstums empfohlen [8]. Weitere gastrointestinale Probleme sind verzögerte Magenentleerung, Obstipation und gastroösophagealer Reflux, welcher eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen kann [5, 6, 8].

Eine Unterernährung der Patienten mit SMA Typ 1 sollte unbedingt vermieden werden, weil dies die allgemeine Schwäche und den Abbau von Muskelmasse weiter beschleunigt und zudem das Risiko für Infektionen noch erhöht [7, 8]. Um die gastrointestinalen Probleme in den Griff zu bekommen, kann zunächst eine Umstellung der Ernährung auf halbflüssige Produkte vorgenommen werden [5, 6]. Das Legen einer Gastrostomie durchgeführt in Erwägung gezogen werden, wenn die orale Nahrungsaufnahme nicht ausreicht (unzureichendes Wachstum) oder ein negativer Schlucktest vorliegt [6, 8]. Die frühzeitige Legung einer Magensonde kann unter Umständen die Lebensqualität verbessern, da die Kinder den Eingriff dann besser verkraften als wenn der Gesundheitszustand schon sehr schlecht ist [7]. Eine adäquate Ernährungsberatung sollte erfolgen [8].

### **Muskel- und Skelettsystem**

Bei Patienten mit SMA Typ 1 sind Kontraktionen und Fehlstellungen sehr häufig. Die primären Ziele bei der Behandlung sind Optimierung der Funktion, Minimierung der Behinderung und Erreichen einer maximalen Toleranz gegenüber unterschiedlichen Positionen [8]. Regelmäßiges Beugen und Strecken der Gliedmaßen kann einer raschen Verschlechterung des Gesundheitszustandes vorbeugen [8].

Bei Patienten mit SMA Typ 2 steht die Prävention von Kontrakturen und Skoliose im Vordergrund. Beim überwiegenden Teil der Patienten wird eine operative Korrektur der Skoliose notwendig, die Entscheidung für eine Operation hängt u. a. davon ab, inwieweit die respiratorische Funktion durch die Skoliose bereits eingeschränkt ist. Ziel von unterstützenden Maßnahmen ist bei diesen Patienten die vorhandene motorische Funktion so lange wie möglich zu erhalten und wiederholte operative Eingriffe zu vermeiden. Dafür wird das regelmäßige Durchführen von Übungen empfohlen. Für Patienten mit SMA Typ 2 sollten darüber hinaus Rollstühle mit adäquaten Stützfunktionen zur Verfügung gestellt werden [8, 14].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine*

*allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Obwohl die Ursache der Erkrankung bereits seit den 1990er Jahren bekannt ist, gab es bis 2017 keine krankheitsmodifizierende Behandlung. Das therapeutische Konzept umfasste ausschließlich supportive Maßnahmen [8, 14]. Je nach Schweregrad der Erkrankung bilden diese Maßnahmen ein breites Spektrum ab, das von Gehhilfen über Operationen zu Beatmung und künstlicher Ernährung reicht (Abschnitt 3.2.1.4.2).

### **Bestehender therapeutischer Bedarf**

Es gibt wenige Patienten in Deutschland mit einem ähnlich hohen therapeutischen Bedarf wie Patienten mit schweren Formen der SMA: Die Erkrankung ist bislang nicht heilbar und nimmt nach Auftreten der ersten Symptome einen dramatischen Verlauf (s. Abschnitt 3.2.1.4.1). Berichte über Spontanheilungen gibt es nicht. Die natürliche Lebenserwartung der Patienten mit SMA Typ 1 ist mit < 2 Jahren sehr niedrig. Die Lebensqualität der Patienten ist zudem durch die schweren Symptome extrem beeinträchtigt. Schwer betroffene Patienten können nicht rollen, nicht sitzen, den Kopf nicht heben, nicht schlucken, schlecht atmen, schlecht husten, nicht selbstständig essen. Durch die unterstützende Behandlung kann in vielen Bereichen (künstliche Ernährung, Sekretkontrolle, Beatmung) eine Linderung erreicht werden. Durch eine maximale Anwendung von Beatmungs- und Ernährungsmaßnahmen kann auch das Überleben zum Teil deutlich verlängert werden, ein Erreichen weiterer motorischer Meilensteine wird dadurch jedoch nicht ermöglicht [14, 19, 32, 35]. Ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe ist eine alleinige Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit SMA Typ 1 nicht das primäre Ziel der Maßnahmen, Ziel ist vielmehr, abzuwägen, mit welchen Maßnahmen die höchste Lebensqualität erreicht werden kann. SMA Typ 1 unterscheidet sich somit von den meisten Anwendungsgebieten dadurch, dass das Ziel, das mit den medizinischen Interventionen erreicht werden soll, nicht in jedem Fall klar ist. Einige Eingriffe (z. B. invasive Beatmung) stellen – vor allem in Abwesenheit von Wirkstoffen, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen – einen Konflikt zwischen einer Verlängerung des Überlebens und einer Verlängerung des Leidens dar [6, 14] und bedürfen einer sorgfältigen individuellen Abwägung [7, 14].

Eine italienische Studie, die 194 Patienten mit SMA Typ I (von 1992 – 2010) eingeschlossen hat, gibt z. B. einen Überblick über die Therapiewahl der Patienten mit dieser schweren Erkrankung bzw. ihrer Familien vor der Verfügbarkeit einer Arzneimitteltherapie [3]. Folgende Therapiemöglichkeiten in Bezug auf die respiratorischen Probleme standen für die Patienten zur Verfügung: a) Keine Behandlung (natürlicher Verlauf), b) Tracheostomie und invasive mechanische Beatmung oder c) nicht-invasive Bilevel-Ventilation. Die Maßnahmen unterscheiden sich in ihrer Invasivität und in ihrem Potenzial das Versterben der Patienten hinauszuzögern: Während in der Gruppe ohne Behandlung 94 % der Patienten nach 2 Jahren verstorben waren, betrug der entsprechende Anteil in der Gruppe mit Tracheostomie und invasiver Beatmung lediglich 5 %. Trotz dieser extremen Unterschiede entschieden sich 121 von 194 Patienten (62,4 %) für „keine Behandlung“ (Option a). Die Daten dieser Studie visualisieren sehr gut, dass eine Verlängerung des Überlebens um jeden Preis nicht immer das Therapieziel ist. Sobald eine dauerhafte invasive Beatmung notwendig wird, entscheidet sich

ein erheblicher Teil der Familien für die Einstellung der Maßnahmen [7, 40]. Solange die Erkrankung selbst nicht ausreichend therapiert werden kann, stellt sich für Patienten mit SMA Typ 1 somit die Frage, wieviel Behandlung gerechtfertigt bzw. wirklich im Sinne der Patienten ist. Durch die Zulassung von erst Nusinersen und nun Onasemnogen-Abeparvovec verändert sich die Therapiesituation der Patienten, eine Abwägung zwischen der Belastung der Therapie und den erreichten Vorteilen ist jedoch immer noch vorzunehmen [14].

Patienten mit SMA Typ 2 (wahrscheinlichste Verlaufsform bei Patienten mit biallelischer Deletion und 3 *SMN2*-Kopien) haben eine Lebenserwartung von ca. 20 – 40 Jahren. Die Patienten lernen niemals laufen und sind Zeit ihres Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Während ihres Lebens sind die Patienten durch skelettbezogene Ereignisse (z. B. Skoliose), durch eingeschränkte Mobilität bedingte Komorbiditäten und häufige Operationen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

2017 ist mit Nusinersen der erste Wirkstoff zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA zugelassen worden. Nusinersen zeigte in der ENDEAR-Studie (Patienten mit SMA Typ 1) gegenüber „Best supportive care“ (BSC) eine Verbesserung in einigen klinischen Endpunkten, der therapeutische Bedarf ist damit jedoch nicht gedeckt: In der pivotalen Studie ENDEAR [41] hatten zum Studienende (ca. 13 Monate) 51 % der Patienten eine Verbesserung in einem motorischen Meilenstein erreicht und 61 % waren weder verstorben noch benötigten sie dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt). Dies ist ein wesentlicher Fortschritt, der auch einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt [42, 43], da eine Verbesserung in motorischen Meilensteinen bei unbehandelten Patienten mit SMA Typ 1 **nicht** beobachtet wird (Tabelle 3-2). Zudem hatten in der Placebo-Gruppe nur 32 % den kombinierten Überlebensendpunkt noch nicht erreicht (68 % der Patienten waren entweder verstorben oder dauerhaft beatmet).

Tabelle 3-2: Ergebnisse der ENDEAR-Studie entsprechend G-BA-Beschluss [42]<sup>a</sup>

	Nusinersen		Best supportive care (BSC)	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Mortalität</b>				
Tod	80	13 (16)	41	16 (39)
<b>Morbidität</b>				
Tod oder dauerhafte Beatmung	80	31 (39)	41	28 (68)
Dauerhafte Beatmung	80	18 (23)	41	13 (32)
Patienten mit Erreichen des Meilensteins	73 <sup>b</sup>		37 <sup>b</sup>	
Kopfkontrolle		16 (22)		0
Freies Sitzen		6 (8)		0
Stehen mit Unterstützung		1 (1)		0

	Nusinersen		Best supportive care (BSC)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Veränderung des HINE-Scores von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394	80	3,43 (4,12)	41	-0,17 (1,26)
Veränderung des CHOP INTEND-Scores von Baseline zu Tag 183, 302 oder 394	80	9,46 (8,41)	41	-9,20 (8,73)
Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse	80	3,0 (3,28)	41	2,9 (2,93)
Häufigkeit von Hospitalisierungen	80	3,3 (2,75)	41	2,9 (2,29)
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>				
UE gesamt	80	77 (96)	41	40 (98)
UE mild	80	7 (9)	41	1 (2)
UE moderat oder schwer	80	70 (88)	41	39 (95)
UE schwer	80	45 (56)	41	22 (80)
UE schwerwiegende	80	61 (76)	41	39 (95)
Therapieabbruch wegen UE	80	13 (16)	41	16 (39)
<p><sup>a</sup>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 [41, 44].</p> <p><sup>b</sup>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.</p>				

Auf der anderen Seite bedeuten diese Ergebnisse, dass in der ENDEAR-Studie ca. die Hälfte der Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, **keine** Verbesserung der motorischen Meilensteine gezeigt hat. 8 % der Patienten haben nach Behandlung den Meilenstein freies Sitzen erreicht, der im natürlichen Verlauf der Patienten nicht erreicht wird. 92 % der Patienten haben den Meilenstein auch in der Nusinersen-Gruppe nicht erreicht. Auch von den Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, war mehr als ein Drittel der Patienten (39%) nach einem guten Jahr entweder verstorben oder benötigte dauerhafte Beatmung. Zudem ist bei der Behandlung mit Nusinersen die wirksame Dosis erst nach dem Verabreichen mehrerer Aufsättigungsdosen innerhalb von 2 Monaten erreicht. Des Weiteren schließt sich an die initiale Behandlungsphase aufgrund des kontinuierlichen Abbaus der mRNA (s. Modul 2) alle 4 Monate eine chronische, erneute intrathekale Behandlung an. Somit ist trotz des Fortschritts, den Nusinersen darstellt, der therapeutische Bedarf nicht gedeckt.

Es besteht nach wie vor ein großer therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die schneller wirken und den Verlauf der Erkrankung aufhalten, verlangsamen oder abmildern. Jede Verbesserung des Gesundheitszustandes stellt einen enormen Zusatznutzen für die Kinder und ihre Eltern dar. Es werden Therapien benötigt, die

- das Erreichen weiterer motorischer Meilensteine ermöglichen (Sitzen, Stehen, Gehen, Sprechen),
- eine langfristige funktionelle Unabhängigkeit ermöglichen und das Leben verlängern,
- die Abhängigkeit von Betreuung sowie künstlicher Beatmung und künstlicher Ernährung reduzieren, bzw. verhindern.

SMA Typ 2 ist der wahrscheinlichste Phänotyp bei Patienten, die 3 *SMN2*-Kopien aufweisen. Der therapeutische Bedarf entspricht dem therapeutischen Bedarf der Patienten mit SMA Typ 1, wenngleich auf einem anderen Level. Auch für diese Patienten ist eine Verlängerung des Überlebens ein maßgebliches Therapieziel kombiniert mit einer Verbesserung der Lebensqualität durch positive Effekte im Bereich Morbidität. Für diese Patienten sind ebenfalls eine Vermeidung respiratorischer Komplikationen ein wichtiger Bedarf, sowie das Erreichen motorischer Meilensteine (Gehen) und die Vermeidung operativer Eingriffe aufgrund von Skoliose.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Onasemnogen-Abeparvovec**

Onasemnogen-Abeparvovec ist nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Orphan Drug), mit Zulassung wurde der Orphan-Drug-Status bestätigt [1, 45]. Onasemnogen-Abeparvovec ist eine therapeutische Innovation, der aufgrund der überzeugenden Effekte in der Studie CL-101 2017 von der EMA der PRIME<sup>5</sup>-Status zuerkannt wurde. Am 15. Juli 2016 hat Onasemnogen-Abeparvovec von der FDA eine „Breakthrough Therapy Designation“ erhalten, am 27. März 2018 erfolgte dann die „SAKIGAKE Designation“ durch die Japanische Behörde. Onasemnogen-Abeparvovec ist ein vollständig neuer Therapieansatz und verspricht im Vergleich zu den vorhandenen Behandlungsmethoden einen erheblichen Vorteil für die betroffenen Patienten (Morbidität, Mortalität, Lebensqualität).

Onasemnogen-Abeparvovec ersetzt das fehlende oder defekte *SMN1*-Gen und setzt damit direkt an der Krankheitsursache an. Der Verlust der Motoneurone ist irreversibel, eine Regeneration wird auch mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht erreicht, es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine präsymptomatische Behandlung dazu führt, dass Patienten eine nahezu normale motorische Entwicklung zeigen. Bei Patienten, bei denen die Therapie nach Auftreten der Symptome begonnen wird, wirkt die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec durch raschen Wirkeintritt dem weiteren Verlust von Motoneuronen entgegen. Dementsprechend können sich die Patienten nach der Behandlung motorisch weiter entwickeln und die kontinuierliche Verschlechterung wird aufgehalten. Onasemnogen-Abeparvovec deckt somit den vorhandenen therapeutischen Bedarf durch:

- Verlängerung des Überlebens

---

<sup>5</sup> PRIME = PRIority MEdicines [46]

- Verhinderung von frühzeitiger dauerhafter Beatmung
- Erreichen motorischer Meilensteine
- Schnellen Eintritt der Wirkung

### Neuer Bedarf in der medizinischen Versorgung

Die SMA-Subtypen definieren sich historisch über das Erreichen motorischer Meilensteine (z. B. „Sitzen wird niemals erlernt“ als Definition von SMA Typ 1), was durch die neue Behandlungsoption obsolet ist. Durch die positive Beeinflussung des natürlichen Verlaufs wird ein nach diesen Definitionen niedrigerer Schweregrad der Erkrankung erreicht. Aufgrund des irreversiblen Verlustes von Motorneuronen, ist das erwartete Behandlungsergebnis auch maßgeblich vom Zeitpunkt der Behandlung abhängig.

Durch die neuen Therapien wie Onasemnogen-Abeparvovec entsteht somit zusätzlich ein neuer Bedarf nach einer frühzeitigen und definitiven Diagnose, um eine frühzeitige Behandlung – möglichst vor Auftreten der ersten Symptome – zu ermöglichen [7, 10]. Basierend auf diesem Bedarf hat die Patientenvertretung mit dem Datum vom 27.08.2018 beim G-BA einen Antrag nach § 140f SGB V zur Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. B. m. § 26 SGB V gestellt [47]. In seiner Sitzung am 22. November 2018 hat der G-BA den Antrag angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet [48]. Nach dem derzeit vorliegenden Zeitplan wird der Beschluss im November 2021 erwartet [49]. Das IQWiG hat den beauftragten Vorbericht zur Bewertung der Evidenzlage am 30. Oktober 2019 und den Abschlussbericht am 27.03.2020 veröffentlicht. Das Institut kommt zu dem Schluss, dass ein Neugeborenen Screening gerade für die schwere Verlaufsform SMA Typ 1 einen nachgewiesenen Nutzen für die Patienten hat [50, 51].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

### Vorbemerkung zur Zielpopulation und den verschiedenen Krankheitsstadien

Für die Schätzung der Größe der Zielpopulation werden Literaturangaben zu Patienten mit SMA Typ 1 und Typ 2 herangezogen. Die Zulassung von Onasemnogen-Abepravovec definiert die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels, differenziert abgesehen von Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 jedoch nicht zwischen Patienten, die der historischen Einteilung nach diesen Subtypen entsprechen, sondern bezieht sich auf Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Patienten mit 1 oder 2 *SMN2*-Kopien entsprechen vom Phänotyp in der Regel SMA Typ 1 (s. 3.2.1.3), Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickeln zumeist SMA Typ 2, d. h. der motorische Meilenstein freies Sitzen wird erreicht, freies Gehen jedoch nicht. Zu einem geringen Anteil entwickeln Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien auch SMA Typ 1 oder 3 (Kugelberg-Welander-Erkrankung). Somit sind in der Zielpopulation auch wenige Patienten mit SMA Typ 3 enthalten, die bei der folgenden Bestimmung der Größe der Zielpopulation unberücksichtigt bleiben, was zu einer potenziellen Unterschätzung der Größe der Zielpopulation führt. Die Wahrscheinlichkeit von Patienten mit *SMN2*-Kopien SMA Typ 3 zu entwickeln liegt nach Feldkötter et al. bei 10 % [26]. Patienten mit SMA Typ 2, die 4 *SMN2*-Kopien aufweisen, werden für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation hingegen berücksichtigt, obwohl sie vom Anwendungsgebiet nicht umfasst sind. Dies führt wiederum zu einer potenziellen Überschätzung der Größe der Zielpopulation. Die Auswirkung dieser vorgenommenen Vereinfachung auf die Sicherheit der Schätzung wird insgesamt als gering eingestuft und die Prävalenz und Inzidenz der SMA-Subtypen 3 und 4 im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht im Detail berücksichtigt.

#### Anmerkung

Diese Limitation lässt sich bei der Betrachtung der epidemiologischen Zielgrößen Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Krankheitsbild in Kombination mit der vorliegenden Zulassung nicht vermeiden. Die Klassifikationstypen, die den Angaben in publizierten epidemiologischen Studien zugrunde liegen, basieren auf den maximalen motorischen Meilensteinen, die erreicht werden. Das Klassifikationssystem stammt aus einer Zeit, in der keine medikamentösen Behandlungsoptionen für die SMA zur Verfügung standen. Mit den Zulassungen von ZOLGENSMA<sup>®</sup> und vorab Spinraza<sup>®</sup> ist diese Einteilung obsolet. Die Behandlung kann nicht verzögert werden bis motorische Meilensteine erreicht oder nicht erreicht worden sind und somit eine Einteilung nach der klassischen Definition möglich ist. Aus diesem Grund hat auch die Zulassungsbehörde mit Bezug zu der *SMN2*-Kopienzahl definiert.

#### 3.2.3.1 Prävalenz

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine sehr seltene Erkrankung. Im Jahr 2017 wurde von Verhaart et al. eine Arbeit publiziert, in dem die vorhandene Literatur zur Prävalenz und Inzidenz systematisch recherchiert und aufbereitet wurde [28]. Diese Analyse zeigt sehr deutlich, wie auch von den Autoren ausgeführt, dass die Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer so seltenen Erkrankung mit großen Unsicherheiten behaftet ist, da einzelne Erkrankungsfälle in den beobachteten Kohorten einen großen Einfluss auf die berechneten

Raten haben. Die Verwertbarkeit der Daten hängt dementsprechend in hohem Ausmaß davon ab, ob die der Auswertung zugrunde gelegte Population eine ausreichende Größe aufweist.

Tabelle 3-3: Ergebnisse zur Prävalenz von SMA Typ 1 von Verhaart et al. [28]

Land, Quelle, Jahr der Datenerhebung	Erkrankungs-fälle	Population	Prävalenz (pro 100.000)	Kommentar
Norwegen, Tangsrud 1988, 1983	1	573.762	0,17	Nur Patienten < 18 Jahre
Schweden, Arkblad 2009, 2006	-	-	-	Genetische Diagnose, nur Patienten < 16 Jahre
Schweden, Darin 2000, 1995	1	359.676	0,28	Nur Patienten < 16 Jahre
Estland, Vaidla 2006, 2003	2	1.351.069	0,15	Genetische Diagnose
UK, Hughes 1996, 1994	-	-	-	-
UK, Norwood 2009, 2007	3	2.991.517	0,10	Genetische Diagnose in den meisten Fällen
Deutschland, Thieme 1993, 1987	3	1.778.200	0,17	-
Italien, Merlini 1992, 1989	-	-	-	Nur Patienten < 20 Jahre
Saudi-Arabien, al Rajeh 1993, 1989	1	22.630	4,42	In der Hälfte der Fälle waren die Eltern blutsverwandt
China, Chung 2003, 2001	2	1.335.469	0,15	Teilweise genetische Diagnose
Kanada, Winsor 1971, 1962 - 1964	-	-	-	Mittelwert eines Dreijahres-Zeitraums
Publikationen, für die in dieser Tabelle keine Angaben aufgeführt sind, machen Angaben zur Gesamtprävalenz der SMA, geben aber keine gesonderten Werte für SMA Typ 1 an.				

### Bewertung

Ein Teil der durchgeführten Studien ist in einem Zeitraum vor 1990 durchgeführt worden, d. h. die Studien wurden durchgeführt bevor die genetische Ursache der Erkrankung entdeckt wurde. Damit beruht die Diagnose der Patienten in diesen Studien allein auf klinischen Merkmalen. In allen Untersuchungen beruhen die berechneten Raten darüber hinaus auf wenigen Erkrankungsfällen. Mit Ausnahme der Untersuchung von al Rajeh et al. liegen die angegebenen Prävalenzen in einem Bereich von 0,10 – 0,28 pro 100.000 Personen. In der genannten Arbeit von al Rajeh et al. ist die ermittelte Prävalenz höher, es liegt der Auswertung jedoch auch eine Population von lediglich 22.630 Personen zugrunde. Wie bereits ausgeführt ist aufgrund der Seltenheit eine ausreichend große Stichprobe die wesentliche Voraussetzung für die Ableitung eines verlässlichen Wertes für die Prävalenz. Unter Beschränkung auf Analysen, die sich auf

eine Grundgesamtheit von mindestens 500.000 Patienten beziehen, ergibt sich eine Prävalenz von 0,10 – 0,17 pro 100.000 Einwohner. Dies entspricht den Angaben von Biogen im Rahmen der Nutzenbewertung von Nusinersen [52] – Angaben, die letztendlich auch vom G-BA dem zugehörigen Beschluss zugrunde gelegt wurden. Über diese Angaben legt der G-BA die Anzahl an Patienten mit SMA Typ 1 in der GKV auf 70 – 120 Patienten fest (Tabelle 3-4) [42].

Tabelle 3-4: Angaben zur GKV-Zielpopulation im G-BA-Beschluss zu Nusinersen [42]

SMA-Subtyp	Größe der GKV-Zielpopulation laut Beschluss
SMA Typ 1	70 – 120
SMA Typ 2	360 – 440
SMA Typ 3 & 4	410 – 500

In der Publikation von Verhaart et al. ist die Prävalenz für SMA Typ 2 in einem Bereich von 0,57 – 3,66 pro 100.000 angegeben (wiederum unter Ausschluss der Arbeit von al Rajeh et al.). In den Untersuchungen, die Populationen  $\geq 1.000.000$  Personen heranziehen (Norwood et al. mit 2.991.517 und Chung et al. 2003 mit 1.335.469) liegt die Prävalenz bei 0,57 und 0,69 pro 100.000 Einwohner. Diese Werte liegen von der Größenordnung in einem ähnlichen Rahmen wie die Angaben des G-BA, der die Größe der Population der Patienten mit SMA Typ 2 auf 360 – 440 Patienten beziffert (Tabelle 3-4)<sup>6</sup>.

### Diskussion weiterer Quellen

SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) ist in der ICD-10-Klassifizierung als G12.0 von den anderen SMA-Unterformen abgegrenzt (Tabelle 3-5). Damit sind stationäre Fälle sowohl den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhäuser zu entnehmen als auch den Todesursachenstatistiken für Deutschland. Die weiteren Unterformen der SMA sind in G12.1 unter dem Oberbegriff „sonstige vererbte spinale Muskelatrophie“ zusammengefasst, eine getrennte Auswertung basierend auf der ICD-10-Klassifizierung ist somit nur für die SMA Typ 1 möglich.

Tabelle 3-5: ICD-10-GM-2018, Gruppe G12 [53]

ICD-10 Kode	Erkrankung
G12.-	Spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome
G12.0	Infantile spinale Muskelatrophie, Typ I [Typ Werdnig-Hoffmann]
G12.1	Sonstige vererbte spinale Muskelatrophie Inklusive: Progressive Bulbärparalyse im Kindesalter [Fazio-Londe-Syndrom] Spinale Muskelatrophie: distale Form Spinale Muskelatrophie: Erwachsenenform

<sup>6</sup> 2018 waren 71.405.000 Personen in der GKV versichert (s. unten, Abschnitt 3.2.4). 400 Patienten ergeben in Bezug auf diese Grundgesamtheit einen Wert von 0,56 Patienten pro 100.000 Personen.

ICD-10 Kode	Erkrankung
	Spinale Muskelatrophie: juvenile Form, Typ III [Typ Kugelberg-Welander] Spinale Muskelatrophie: Kindheitsform, Typ II Spinale Muskelatrophie: skapuloperonäale Form
G12.2	Motoneuron-Krankheit Inklusive: Familiäre Motoneuron-Krankheiten Lateralsklerose: myotrophisch [amyotrophisch] Lateralsklerose: primär Progressive: Bulbärparalyse Progressive: spinale Muskelatrophie
G12.8	Sonstige spinale Muskelatrophien und verwandte Syndrome
G12.9	Spinale Muskelatrophie, nicht näher bezeichnet

Die Angaben in der folgenden Tabelle 3-6 entsprechen den vollstationären Patienten und Patientinnen, die im Jahr 2016 mit der Diagnose G12.0 (SMA Typ 1) im Krankenhaus behandelt wurden. Dabei handelt es sich nicht um Patienten-, sondern um Fallzahlen, d. h. für jeden neuen Krankenhausaufenthalt wird ein neuer Datensatz angelegt [54]. Eine direkte Ableitung der Prävalenz ist auf Basis dieser Daten somit nicht möglich. 50 % der Patienten mit SMA Typ 1 versterben innerhalb des ersten Jahres ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie, 90 % innerhalb der ersten zwei Lebensjahre [55], so dass die Annahme, dass nahezu jeder betroffene Patient innerhalb eines Jahres mindestens einmal stationär aufgenommen wird, plausibel ist. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen (s. Abschnitt 3.2.1.4.2), werden Kinder mit SMA Typ 1 relativ häufig hospitalisiert [36], weswegen von einer Mehrfachzählung eines relevanten Patientenanteils auszugehen ist. Auch in klinischen Studien werden annualisierte Hospitalisierungsraten von > 1 beobachtet (z. B. in der ENDEAR-Studie [56]). Basierend auf diesen Annahmen bzw. Beobachtungen würde die Anzahl der Hospitalisierungen als Prävalenz zu einer Überschätzung führen, die absolute Fallzahl ist somit unter 138 anzusetzen. Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Beobachtung, dass es sich bei 83 der 138 Fälle (ca. 60 %) um Kurzlieger handelt, d. h. um Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von nur 1 – 3 Tagen. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 2016 7,2 Tage. Im Gegensatz dazu wurden im Jahr 2010 mit 93 Fällen deutlich weniger Fälle registriert, jedoch mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 17,2 Tagen – ein Hinweis darauf, dass nicht die Erkrankung an sich in 2016 häufiger war, sondern dass die Kinder im Fall einer stationären Aufnahme schneller wieder entlassen wurden, es dafür aber häufiger zu einer erneuten stationären Behandlung kam.

Tabelle 3-6: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2016, Zugriff 22.10.2018 [57]

ICD-10-4	Geschlecht	Altersgruppe				
		Insgesamt	< 1 Jahr	1-4	5 - 18	>18
G12.0	Männlich	87	41	31	6	3
	Weiblich	51	16	19	9	4
	Insgesamt	138	57	50	15	7

Diese Argumentation wird von den später veröffentlichten Daten zum Jahr 2017 eindrucksvoll bestätigt. Im Jahr 2017 gab es mit 641 Fällen 503 Krankenhausfälle mehr als im Vorjahr, d. h. 4,6mal so viele Fälle wie im Jahr 2016. 83,3 % der Fälle waren Kurzlieger (1 – 3 Tage), s. Abbildung 3-6. Der Anstieg ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht mit einem sprunghaften Anstieg der Prävalenz verbunden, sondern mit der Einführung von Nusinersen im Juli 2017, welches intrathekal verabreicht wird und ggf. eine kurze stationäre Aufnahme der Patienten erfordert.

Tabelle 3-7: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2017, Zugriff 02.10.2019 [57]

ICD-10-4	Geschlecht	Altersgruppe				
		Insgesamt	< 1 Jahr	1-4	5 - <18	≥18
G12.0	Männlich	313	93	151	61	8
	Weiblich	328	90	148	76	14
	Insgesamt	641	183	299	137	22

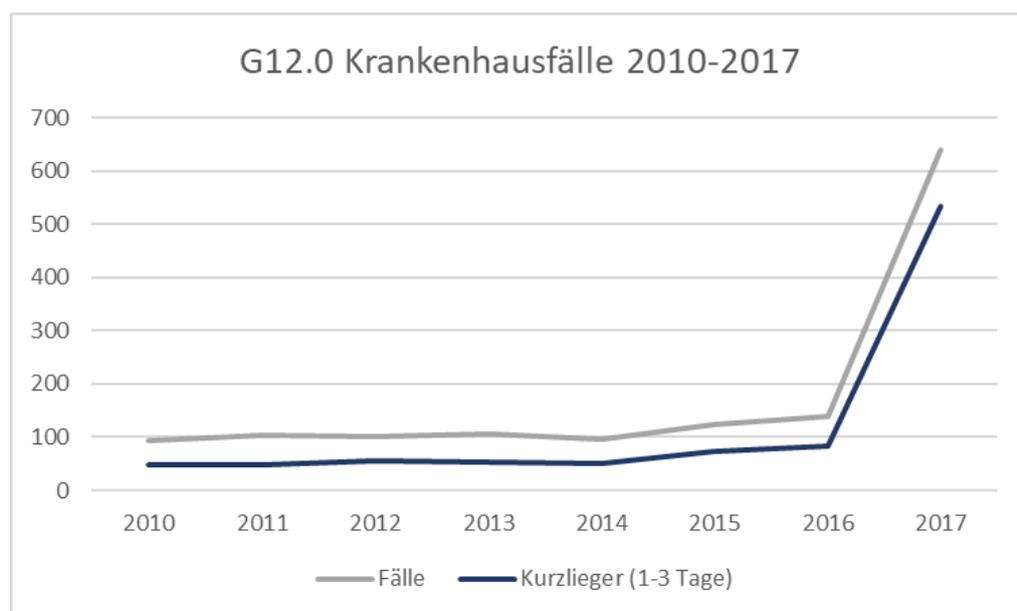


Abbildung 3-6: Krankenhausfälle von 2010 bis 2017

In Deutschland versterben pro Jahr ungefähr 30 Patienten an SMA Typ 1 (s. folgende Tabelle 3-8) [58]. Bei der Todesursachenstatistik ist im Gegensatz zu den Diagnosedaten der Krankenhäuser eine Doppelzählung der Patienten ausgeschlossen. Patienten mit SMA Typ 1 haben zwar eine sehr niedrige Lebenserwartung, ca. die Hälfte überlebt jedoch das erste Lebensjahr. Mit intensiver Intervention (Beatmung, künstliche Ernährung) kann dieser Anteil auch höher liegen (s. Angaben zum natürlichen Verlauf in Abschnitt 3.2.1.4.1). Somit ist die Anzahl der Patienten mit SMA Typ 1 auf einen Wert von > 30 Patienten zu schätzen.

Tabelle 3-8: SMA Typ 1 (ICD-10-GM G12.0), Sterbefälle 2012 – 2015

ICD-10-4	Jahr				
	2012	2013	2014	2015	Durchschnitt
G12.0	32	22	26	35	29

### *Zusammenfassung und Bewertung*

Offizielle Datenquellen, die eine exakte Angabe zur Prävalenz der Patienten mit SMA Typ 1 in Deutschland ermöglichen, liegen trotz der eindeutigen ICD-10-Klassifikation nicht vor. Daten des statistischen Bundesamtes (Krankenhausdaten sowie Angaben zu Sterbefällen) lassen jedoch eine Ober- und eine Untergrenze ableiten, innerhalb derer die Prävalenz zu schätzen ist. Demnach liegt die Anzahl der prävalenten Fälle in Deutschland innerhalb eines Bereiches von 30 und 138 Patienten. Die Angaben aus der Literatur, sowie von Biogen und dem G-BA liegen mit 70 – 120 Patienten innerhalb dieser Spanne und stellen somit eine plausible Schätzung der Prävalenz dar.

Die Angaben zur Prävalenz von SMA Typ 2 des G-BA-Beschlusses zu Nusinersen lassen sich mit Daten der Krankenhäuser und der Todesursachenstatistik nicht auf Plausibilität prüfen, befinden sich aber in einer vergleichbaren Größenordnung wie die die von Verharrt et al. publizierten Daten.

### **3.2.3.2 Inzidenz**

Die Inzidenz von SMA wird in der Regel mit 1 pro 10.000 bis 1 pro 11.000 Lebendgeburten angegeben [7, 10, 22, 28]. Daten aus Deutschland (Thüringen) aus einer Erhebung von 1978 entsprechen dieser Spanne (1 zu 10.202) [59]. Es liegt eine aktuelle Publikation zu einem Pilotprojekt für ein Neugeborenen-Screening in Deutschland vor, in dem für die Inzidenzrate auf Basis eines Screenings von 165.525 Neugeborenen mit 1:7.524 ermittelt wurde (die Daten dieser Arbeit werden unten unter „Diskussion aktueller deutscher Quellen als alternative Berechnungsgrundlage“ ausführlicher diskutiert) [60]. Wenn in den nächsten Jahren in Deutschland flächendeckend ein Neugeborenen-Screening auf SMA eingeführt wird (s. Abschnitt 3.2.2), werden aktuellere und genauere Daten zur Inzidenz zur Verfügung stehen.

Tabelle 3-9: Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2013 – 2018 [61]

	Jahr						Durchschnitt
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2013 – 2018 <sup>a</sup>
<b>Lebendgeborene</b>	682.069	714.927	737.575	792.141	784.901	787.523	749.856
<b>Inzidenz 1/ 11.000 – 1/10.000</b>	62 – 68	65 – 71	67 – 74	72 – 79	71 – 78	72 – 79	68 – 75

<sup>a</sup>Der Wert für 2019 ist noch vorläufig (Stand: 28.05.2020) und liegt mit 778.129 in einem vergleichbaren Bereich wie in den Vorjahren [62], eine Aktualisierung der Berechnung wird auf Basis dieser Beobachtung nicht vorgenommen.

Ausgehend von 682.069 bis 792.141 Lebendgeburten pro Jahr ergibt sich aus den Literaturangaben (1:11.000 – 1:10.000) eine Spanne für die inzidenten Patienten von 62 – 79 Patienten<sup>7</sup> pro Jahr in Deutschland (Tabelle 3-9). Diese Spanne deckt sich mit aktuell von König et al. publizierten Daten, die in einer Zeitspanne von 23 Jahren 1287 SMA-Patienten identifiziert haben, was ca. 56 Patienten/Jahr entspricht [63]. Die Auswertung basiert auf Angaben von neuromuskulären Zentren, Genetik-Instituten und Patientenregistern.

Die angegebene Inzidenzspanne umfasst sowohl Patienten mit SMA Typ 1 als auch Patienten mit weiteren Unterformen der Erkrankung (SMA Typ 2 – 4). SMA Typ 1 macht ca. 60 % der SMA-Patienten aus [21, 28, 30, 64], womit sich eine Spanne von 37 – 47 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr ergibt (60 % von 62 – 79). SMA Typ 2 wird in den gleichen Quellen mit ca. 30 % angegeben, dies entspricht 19 – 24 Patienten/Jahr [21, 28, 30]. Basierend auf diesen Quellen entspricht die Anzahl inzidenter Patienten SMA Typ 1 und Typ 2 pro Jahr in Deutschland 56 – 71 Kindern.

#### *Diskussion aktueller deutscher Quellen als alternative Berechnungsgrundlage*

In der oben genannten Publikation von König et al. wird der Anteil an Patienten mit SMA Typ 1 als niedriger ermittelt (36,0 %), die Autoren selbst gehen jedoch aufgrund der hohen Mortalität dieser Subpopulation von einer Unterschätzung dieses Anteils aus [63]. Eine Auswertung des Pilot-Projekts zum Neugeborenen-Screening in Deutschland bestimmt den Anteil an Patienten mit 2 *SMN2* Kopien auf 45 %, den Anteil an Patienten mit 3 *SMN2* Kopien auf 19 % [60]. Patienten mit 2 und 3 *SMN2*-Kopien würden entsprechend 64 % der inzidenten Patienten ausmachen. Somit weichen die neueren Publikationen aus Deutschland sowohl in Bezug auf die Inzidenzrate als auch in Bezug auf den Anteil an Patienten mit verschiedenen Subtypen ab.

Die aus der Literatur entnommenen Raten, auf denen die Berechnung der Inzidenz und auch die Herleitung der Zielpopulation beruht, sind mit Unsicherheiten behaftet: Es ist teilweise unklar, was für Studien den Angaben zugrunde liegen. Andererseits handelt es sich um etablierte Angaben zur Inzidenz der Erkrankung, die auch den aktuellen Angaben des IQWiG

<sup>7</sup> Die Spanne ergibt sich aus dem niedrigsten Wert aus dem Zeitraum von 2013 – 2017 und dem höchsten Wert desselben Zeitraumes.

entsprechen (Angabe einer Inzidenz von 1 : 10.000 im Bericht S18-02 zum Neugeborenen-screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) [51]. Im Gegensatz dazu sind die aktuellen deutschen Arbeiten methodisch gut dokumentiert und beruhen auf dem aktuellen deutschen Versorgungskontext. Andererseits liegt den neuen Arbeiten eine Stichprobengröße zugrunde, die für eine so seltene Erkrankung wie SMA noch relativ klein ist. Sowohl in Bezug auf die Inzidenz als auch auf die Verteilung der verschiedenen SMA-Subtypen ist zu erwarten, dass nach Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-screensings in Deutschland umfassendere und belastbarere Daten erhoben werden. Legt man die Angaben von Vill et al. 2019 [60] der Berechnung der Zielpopulation zugrunde ergibt sich das folgende Bild: eine Inzidenzrate von 1:7.524 führt bei 749.856 Lebendgeborenen zu 100 inzidenten SMA-Patienten pro Jahr. 64 % mit 2 oder 3 *SMN2*-Kopien ergeben wiederum 64 Patienten pro Jahr, die für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Frage kommen. Da dieser Wert von der ermittelten Spanne von 56 – 71 Patienten abgedeckt ist, wird die auf Basis von Literaturangaben zur Inzidenz berechnete Größe der Zielpopulation trotz der diskutierten Limitationen nicht an die Angaben aus den neueren deutschen Publikationen angepasst.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

In den nächsten 5 Jahren ist keine grundsätzliche wesentliche Änderung der Inzidenz der Erkrankung zu erwarten. Es handelt sich um eine genetische Erkrankung, deren Häufigkeit nicht durch äußerliche Faktoren wie die Lebensweise oder die Exposition gegenüber bestimmten Erregern beeinflusst werden kann. Wie in Tabelle 3-9 angegeben, ist die Anzahl der Lebendgeborenen in den letzten Jahren tendenziell gestiegen (jährliche Steigerung um 22.622 Geburten). Geht man von einer gleichbleibenden Zunahme an Lebendgeborenen in jedem Jahr aus, steigt auch die Inzidenz der Patienten mit SMA Typ 1 entsprechend.

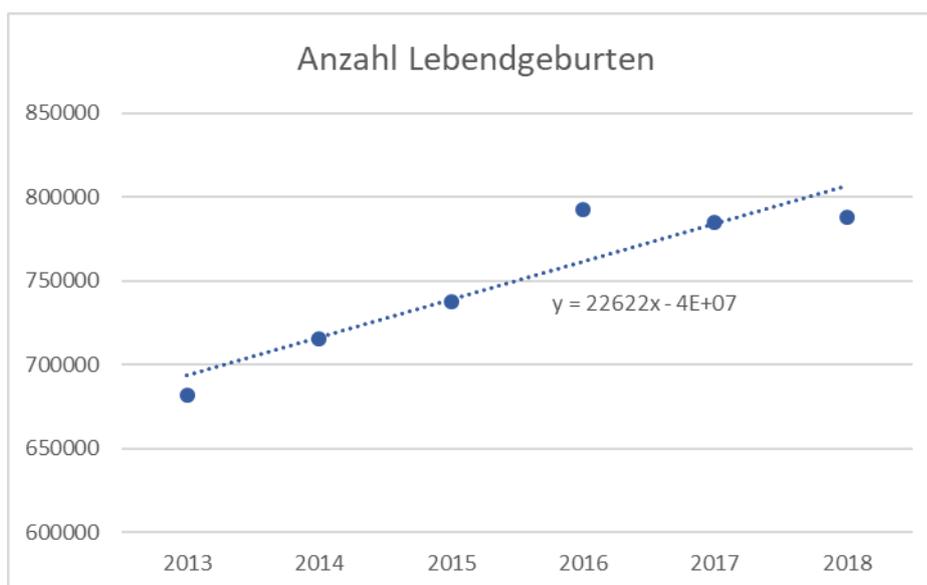


Abbildung 3-7: Steigerung der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland von 2013 bis 2018

Tabelle 3-10: Lebendgeburten in Deutschland in den folgenden 5 Jahren

	Jahr							
	2018 <sup>a</sup>	2019 <sup>b,c</sup>	2020 <sup>c</sup>	2021 <sup>c</sup>	2022 <sup>c</sup>	2023 <sup>c</sup>	2024 <sup>c</sup>	2025 <sup>c</sup>
<b>Lebendgeborene</b>	787.523	810.145	832.767	855.389	878.011	900.633	928.921	957.209
<b>Inzidenz SMA</b>	72 – 79	74 – 81	76 – 83	78 – 86	80 – 88	82 – 90	84 – 93	87 – 96
<b>Inzidenz SMA Typ 1</b>	43 – 47	44 – 49	46 – 50	47 – 52	48 – 53	49 – 54	50 – 56	52 – 58
<b>Inzidenz SMA Typ 2</b>	22 – 24	22 – 24	23 – 25	23 – 26	24 – 26	25 – 27	25 – 28	26 – 29

<sup>a</sup>Beobachteter Wert [61]  
<sup>b</sup>Der vorläufige Wert für 2019 (Stand: 28.05.2020) liegt mit 778.129 unter dem anhand der Vorjahre geschätzten Wert [62].  
<sup>c</sup>Berechnete Werte mit Annahme einer Zunahme von 28.288 Geburten pro Jahr (s. Abbildung 3-7)

Die Prävalenz einer Erkrankung ist im Gegensatz zur Inzidenz in größerem Ausmaß auch von den vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten abhängig. Im Fall der Behandlung von SMA Typ 1 ist im Jahr 2017 mit Nusinersen der erste krankheitsmodifizierende Wirkstoff zur Behandlung der Erkrankung zugelassen worden [65]. Das IQWiG selbst geht davon aus, dass sich die Versorgungssituation in Deutschland maßgeblich geändert hat und heutzutage in der Regel direkt nach Diagnosestellung mit der Therapie begonnen wird [50]. Mit der Generatztherapie Onasemnogen-Abeparvovec steht nun zusätzlich eine Therapie zur Verfügung, die direkt an dem Gendefekt als Krankheitsursache ansetzt. Es ist davon auszugehen, dass durch diese Veränderung der Therapielandschaft das Überleben der Patienten deutlich verlängert werden kann und damit die Prävalenz steigt. Eine fundierte Abschätzung der Auswirkungen dieses Effektes ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich.

Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ist entsprechend den Angaben in der Fachinformation nur einmalig pro Patient möglich [2], die höhere Prävalenz durch ein längeres Überleben führt deswegen langfristig nicht zu einer höheren Anzahl an Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden können. Aus diesen Gründen wird die zukünftige Änderung der Prävalenz im Rahmen des vorliegenden Dossiers auch nicht im Detail betrachtet und die Größe der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz berechnet (s. folgender Abschnitt 3.2.4).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die*

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Onasemnogen-Abeparvovec	56 – 71	45 – 65

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Onasemnogen-Abeparvovec ist nach Fachinformation nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen [2]. Patienten, die mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> behandelt wurden, können in Folgejahren nicht erneut mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> behandelt werden. Langfristig betrachtet kommen für die Behandlung mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> entweder inzidente Patienten des betrachteten Jahres in Frage oder Patienten, die in den Vorjahren inzident waren und nicht mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> behandelt wurden. Ausgehend von der Annahme eines gleichen Anteils an Patienten, für die ZOLGENSMA<sup>®</sup> die erste Therapieentscheidung darstellt, stellt die Inzidenz somit die für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation relevante Bezugsgröße dar. In Abschnitt 3.2.3.2 wurde die Anzahl der neuerkrankten Personen pro Jahr (Inzidenz) dieser Patientengruppen (SMA Typ 1 und Typ 2) in Deutschland auf 56 - 71 Kinder beziffert.

Kurzfristig betrachtet ist dieser Berechnungsansatz mit Unsicherheiten behaftet, die in Abschnitt 3.3.6 beleuchtet werden. Patienten mit 2 oder 3 SMN2-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1 oder Typ 2 (s. Abschnitte 3.2.1.2 und 3.2.1.3). Bei einer langfristigen Betrachtung ist anzunehmen, dass die Patienten, bei denen eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec initiiert wird, zum Zeitpunkt der Behandlung sehr jung sind. Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 entwickeln die ersten Symptome in einem Alter von < 6 Monaten. Der Verlust der Motoneuronen ist jedoch auch bei Patienten ohne klinische Diagnose SMA Typ 1, aber mit biallelischer Mutation des SMN1-Gens und bis zu 3 SMN2-Kopien irreversibel, d. h. je früher eine Behandlung erfolgt, desto größer ist der potenzielle

Nutzen der Therapie. Dosierungsempfehlungen bestehen für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 2,6 und 21 kg.

Die deutsche Bevölkerung umfasste nach Angaben vom statistischen Bundesamt (Destatis) am 31.12.2016 82.521.700 Personen [66]. Im gleichen Jahr (2016) waren nach Stand vom Januar 2018 71.405.000 Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [67]. Dies entspricht einem Anteil von 86,5 %. Ausgehend von 56 – 71 inzidenten Fällen kommen entsprechend 48 bis 61 Patienten in der GKV-Population für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Frage, was gerundet 45 – 65 Patienten entspricht.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Onasemnogen-Abeparvovec	Patienten mit SMA Typ 1 (klinische Diagnose) oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Erheblich	45 – 65

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Frage kommen (Zielpopulation), beruht auf Angaben zur Inzidenz der Erkrankung, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargelegt. Hinweise auf Teilpopulationen, die von der Therapie profitieren, ergeben sich aus den vorhandenen Daten nicht. Es ist für alle Patienten von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen (für Details s. Modul 4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Onasemnogen-Abeparvovec beruht auf Daten zur Inzidenz der Erkrankung, die in der Literatur konsistent mit einem Wert zwischen 1 pro 10.000 und 1 pro 11.000 Lebendgeburten angegeben wird.

Mit der Bewertung von Nusinersen liegt bereits ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec vor. Die Angaben dieses Beschlusses wurden aus Gründen der Verfahrenskonsistenz ebenfalls diskutiert. Zusätzlich wurde über das Statistische Bundesamt bzw. die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (gbe-bund) geprüft, ob sich aus offiziellen deutschen Quellen verlässlichere Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung ableiten lassen.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Für eine Orientierung, ob aktuellere Quellen zur Verfügung stehen, wurde in MEDLINE (über PubMed) im November 2018 gesucht („spinal muscular atrophy“ AND „prevalence“) und die zitierte Publikation von Verhaart et al. 2017 als der am besten passende Treffer erhalten.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. European Medicines Agency (EMA) (2020): Orphan Maintenance Assessment Report; Zolgensma. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zolgensma-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zolgensma-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
2. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf).
3. Gregoretto C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. (2013): Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*; 131(5):e1509-14.
4. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P (2012): Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. *Journal of child neurology*; 27(7):845-51.
5. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle & nerve*; 51(2):157-67.
6. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. (2007): Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*; 22(8):1027-49.
7. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST (2012): Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology*; 11(5):443-52.
8. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders : NMD*; 28(2):103-15.
9. Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M (2008): Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscular disorders : NMD*; 18(7):541-4.
10. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S (2018): Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Molecular neurobiology*; 55(8):6307-18.
11. Prior TW (2010): Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*; 12(3):145-52.
12. Burghes AH, Beattie CE (2009): Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nature reviews Neuroscience*; 10(8):597-609.
13. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 5(4):499-506.
14. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute

- care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders : NMD*; 28(3):197-207.
15. Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*; 33(4):831-46.
  16. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2016): Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of clinical and translational neurology*; 3(2):132-45.
  17. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. (2005): Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of neurology*; 57(5):704-12.
  18. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B (2002): Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatric pulmonology*; 34(1):16-22.
  19. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. (2007): The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*; 69(20):1931-6.
  20. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B (2004): Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*; 126(3):831-7.
  21. Ogino S, Wilson RB, Gold B (2004): New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European journal of human genetics : EJHG*; 12(12):1015-23.
  22. Awano T, Kim JK, Monani UR (2014): Spinal muscular atrophy: journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 11(4):786-95.
  23. Tisdale S, Pellizzoni L (2015): Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*; 35(23):8691-700.
  24. Lunn MR, Wang CH (2008): Spinal muscular atrophy. *Lancet (London, England)*; 371(9630):2120-33.
  25. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, et al. (2018): Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*; 28(3):208-15.
  26. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B (2002): Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American journal of human genetics*; 70(2):358-68.
  27. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. (2017): Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 88(4):365-7.
  28. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. (2017): Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*; 12(1):124.
  29. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. (2016): Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *Journal of neuromuscular diseases*; 3(4):487-95.
  30. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. (2018): Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of neuromuscular diseases*; 5(2):145-58.

31. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. (2018): An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*; 91(8):e696-e703.
32. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. (2018): Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*; 28(1):24-8.
33. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R (2012): Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 13(3):e161-5.
34. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. (2014): Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*; 83(9):810-7.
35. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. (2016): Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*; 26(11):754-9.
36. Bach J, Gupta K, Reyna M, Hon A (2009): Spinal Muscular Atrophy Type 1: Prolongation of Survival by Noninvasive Respiratory Aids. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*; 22(4):151-61.
37. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, et al. (2020): Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology*; 94(15):e1634-e44.
38. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. (2017): Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of neurology*; 82(6):883-91.
39. Chung BH, Wong VC, Ip P (2004): Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*; 114(5):e548-53.
40. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC (2013): Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*; 162(1):155-9.
41. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*; 377(18):1723-32.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nusinersen\\_D-294\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf).
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nusinersen\\_D-294\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf).
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung; 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff

- Nusinersen. [Zugriff: 14.11.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017\\_11\\_06\\_Wortprotokoll\\_Nusinersen\\_D-294.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-298/2017_11_06_Wortprotokoll_Nusinersen_D-294.pdf).
45. European Medicines Agency (EMA) (2015): Public summary of opinion on orphan designation; Adeno-associated viral vector serotype 9 containing the human SMN gene for the treatment of spinal muscular atrophy. [Zugriff: 15.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1509-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-9-containing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1509-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-9-containing_en.pdf).
  46. European Medicines Agency (EMA) (2018): PRIME: Priority medicines. [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.
  47. Patientenvertretung im Gemeinsamen Bundesausschuss (2018): Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 25.10.2018; Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V; Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5424/2019-11-22\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie\\_Antrag-PatV.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5424/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie_Antrag-PatV.pdf).
  48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3585/2019-11-22\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3585/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie.pdf).
  49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beratungsverfahren: Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V; Zeitplan, Stand: 25.10.2018. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5428/2019-11-22\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie\\_Zeitplan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5428/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie_Zeitplan.pdf).
  50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): S18-02; Vorbericht Neugeborenen Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 14.11.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/S18-02\\_NeugeborenenScreening-auf-5q-assoziierte-SMA\\_Vorbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/S18-02_NeugeborenenScreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Vorbericht_V1-0.pdf).
  51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): S18-02; Abschlussbericht Neugeborenen Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/S18-02\\_NeugeborenenScreening-auf-5q-assoziierte-SMA\\_Abschlussbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/S18-02_NeugeborenenScreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf).
  52. Biogen GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nusinersen (Spinraza®); Modul 3 [Zugriff: 15.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1990/2017-06-30\\_Modul3A\\_Nusinersen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1990/2017-06-30_Modul3A_Nusinersen.pdf).
  53. Krollner B, D.M. K (2018): G12.- Spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: <http://www.icd-code.de/icd/code/G12.-.html>.
  54. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017 (ergänzt 2018)): Fachserie 12 Reihe 6.2.1; Gesundheit Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle); 2016. [Zugriff: 19.10.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Home/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html).
  55. Ziegler A, Kölker S (2018): Update zur Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie. Forum Sanitas:31-3.
  56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene

- Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO  
Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Nusinersen\\_D-294.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf).
57. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur); 2016. [Zugriff: 19.10.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
  58. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Gesundheit; Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland, ausführliche 4-stellige ICD10-Klassifikation. [Zugriff: 22.10.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
  59. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW (1993): Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). Human genetics; 91(3):295-7.
  60. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. (2019): One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. Journal of neuromuscular diseases; 6(4):503-15.
  61. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Bevölkerung; Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland. [Zugriff: 22.10.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
  62. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
  63. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, et al. (2019): De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet journal of rare diseases; 14(1):152.
  64. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf's EM, et al. (2012): Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. European journal of human genetics : EJHG; 20(1):27-32.
  65. Biogen GmbH (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  66. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Bevölkerungsstand 2016. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
  67. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2018. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbemerkung

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

1. Es handelt sich bei ZOLGENSMA® um eine Gentherapie, die einmalig angewendet wird.
2. Die Effekte der Therapie mit ZOLGENSMA® sind potentiell lebenslang anhaltend.

Die spezielle Therapiesituation bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) lässt sich als „Jahrestherapiekosten“, wie in der Dossievorlage vorgesehen, nur eingeschränkt bzw. nicht adäquat abbilden. Es ergibt sich folgende Herausforderung bei der Kostendarstellung nach Dossievorlage:

- Die Kosten fallen einmalig zum Beginn der Behandlung an, während die Therapieeffekte potentiell lebenslang anhalten.

Die Einmalgabe und darauf basierende langfristige und potenziell lebenslange Wirksamkeit ist bei gesundheitsökonomischen Evaluationen üblich und muss als zusätzliche und neue Komponente auch bei der Erstattungsbetragsverhandlung nach § 130b SGB V einfließen [1-3]. Eine Möglichkeit eines adäquaten Umgangs mit dieser Besonderheit wäre die Anwendung von alternativen Modellen.

Um die besondere Therapiesituation im vorliegenden Dossier perspektivisch abzubilden, erfolgt daher in den Tabellen zu Behandlungsdauer und Verbrauch in einem ersten Schritt in allen Darstellungen des Dosierungsschemas und der Therapiekosten eine Aufgliederung zwischen dem ersten Therapiejahr („Jahr 1“) und den Folgejahren („ab Jahr 2“). Die Angaben werden in einem zweiten Schritt in Abschnitt 3.3.5 zusammengeführt. Um eine realistische Abschätzung der im Dossier geforderten Jahrestherapiekosten zu erhalten, werden die für die

Therapie mit ZOLGENSMA® einmalig anfallenden Kosten in einem dritten Schritt auf einen 10- bis 15-Jahreszeitraum verteilt (nähere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.3.5). Dieses Vorgehen wird gewählt, um die Vergleichbarkeit mit einer Dauertherapie als Therapiealternative herstellen zu können. Es wird hier bewusst eine konservative Abschätzung der Kosten gewählt. Das amerikanische ICER-Institut wählt für die Kostenbetrachtung einen lebenslangen Zeitraum, was zu deutlich niedrigeren Therapiekosten pro Patient und Jahr führt [3].

Da es sich bei Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt, gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht festgelegt. Bisher war in Deutschland im Anwendungsgebiet der SMA Typ 1 nur ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Hierbei handelt es sich um die Dauertherapie mit dem Wirkstoff Nusinersen (SPINRAZA®). Um diese sehr unterschiedlichen Therapieansätze in Relation setzen zu können, wird in der folgenden Kostendarstellung Nusinersen als weiteres zugelassenes Arzneimittel mit aufgeführt – es handelt sich hierbei um eine freiwillige zusätzliche Darstellung, die vom G-BA nicht gefordert ist.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn*

aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Einmalige Gabe	Jahr 1: 1 ab Jahr 2 <sup>8</sup> : 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-	-	-
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>				
Nusinersen (SPINRAZA®) <sup>b</sup> <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate (Jahr 1)  Erhaltungsdosis einmal alle vier Monate (ab Jahr 2)	Jahr 1: 6  ab Jahr 2: 3	Jahr 1: 1  ab Jahr 2: 1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p><sup>b</sup> Nusinersen ist für das weitere Anwendungsgebiet der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen, d. h. auch bei Patienten mit &gt; 3 SMN2-Kopien. Es erfolgt hier jedoch nur die Darstellung des gemeinsamen Anwendungsgebietes mit ZOLGENSMA®.</p> <p>SMA: Spinale Muskelatrophie</p>				

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

<sup>8</sup> Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

ZOLGENSMA<sup>®</sup> ist eine Gentherapie, durch die das fehlende oder defekte *SMNI*-Gen der Patienten mit SMA Typ 1 ersetzt wird. Das Genprodukt wird stabil in die Zellen der Patienten eingebaut und dauerhaft exprimiert, so dass auch nach einmaliger Anwendung ein langfristiger Effekt erzielt wird. Dadurch unterscheidet sich ZOLGENSMA<sup>®</sup> von konventionellen Therapien, die ihre Wirksamkeit nur in einem begrenzten Zeitraum entfalten. In der Regel wirken Arzneimittel über die Modulation molekularer Targets (z. B. Enzyme oder Rezeptoren) und eine Wirksamkeit kann so lange beobachtet werden, wie eine ausreichende Konzentration am Wirkort vorliegt. Eine längere Halbwertszeit oder eine verlangsamte Freisetzung von Wirkstoffen kann zu einer Verlängerung der Wirkdauer führen, nicht aber zu einem dauerhaften Effekt. Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec dahingegen führt zur Integration eines intakten *SMNI*-Transgens in den Zellkern, wo dieses langfristig vorliegt. In klinischen Studien konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec für einzelne Patienten bereits für einen Zeitraum von über 5 Jahren gezeigt werden (zum Datenschnitt vom 31. Dezember 2019 lagen für Patienten aus der Studie CL-101/LT-001 Daten für 4,1 – 5,7 Jahre vor<sup>9</sup>, s. Modul 4). Das Studienprotokoll der Langzeitstudie LT-001 sieht ein Follow-Up von 15 Jahren vor [4]. Die Studie CL-303 ist inzwischen abgeschlossen („data base lock“ war am 12. Dezember 2019), die weiteren Phase-III-Studien laufen derzeit noch (Stand: Juni 2020). Auch für die Patienten der Phase-III-Studien (CL-303 sowie die laufenden Studien CL-304, CL-302 und CL-306) ist anschließend die Aufnahme in eine weitergehende Langzeitstudie mit bis zu 15 Jahren Follow-Up geplant (Studie LT-002 [5]).

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>)**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) [6].

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird ZOLGENSMA<sup>®</sup> einmalig als langsame Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten mithilfe eines Venenkatheters verabreicht.

### **Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA<sup>®</sup>)**

Nusinersen (SPINRAZA<sup>®</sup>) ist neben Onasemnogen-Abeparvovec das einzige weitere Arzneimittel, das zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie zugelassen ist<sup>10</sup>. In der Aufsättigungsphase werden Dosen von 12 mg Nusinersen (5 ml) je Anwendung an den Tagen 0, 14, 28 und 63 verabreicht [7]. Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss mit einer Dosis

---

<sup>9</sup> Im Rahmen der Langzeitstudie LT-001.

<sup>10</sup> Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Orphan Drug. Der Zusatznutzen gilt nach Abs. 1 Satz 11 des § 35a SGB V als belegt. Es ist weder eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (s. auch Abschnitt 3.1), noch müssen Kosten für andere Therapien oder zusätzliche GKV-Leistungen dargestellt werden. Kosten, die zu zusätzlichen GKV-Leistungen und Therapiealternativen im Dossier dargestellt sind, dienen lediglich der Information (Transparenz).

von 12 mg (5 ml), die alle 4 Monate intrathekal appliziert wird [7]. Demnach ergeben sich 6 Behandlungen im ersten Therapiejahr und 3 Behandlungen pro Jahr ab dem 2. Therapiejahr.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2- Kopien	Einmalige Gabe	Jahr 1: 1 ab Jahr 2 <sup>11</sup> : 0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-	-
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>			
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2- Kopien	Jahr 1: Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate  ab Jahr 2: Erhaltungsdosis einmal alle vier Monate	Jahr 1: 6  ab Jahr 2: 3
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			
SMA: Spinale Muskelatrophie			

<sup>11</sup> Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: $3,3 \times 10^{14}$ – $2,31 \times 10^{15}$ vg ab Jahr 2: 0	Jahr 1: $3,3 \times 10^{14}$ – $2,31 \times 10^{15}$ vg ab Jahr 2: 0 <sup>12</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-	-	
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3	Jahr 1: 12 mg (5 ml) ab Jahr 2: 12 mg (5 ml)	Jahr 1: 72 mg (30 ml) ( $\cong$ 6 DSF à 12 mg) ab Jahr 2: 36 mg (15 ml) ( $\cong$ 3 DSF à 12 mg)
<sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

<sup>12</sup> Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DSF: Durchstechflasche; SMA: Spinale Muskelatrophie; vg: Vektorgenom(e)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)  $1,1 \times 10^{14}$  Vektorgenome (vg) pro Kilogramm Körpergewicht (KG). In der Fachinformation sind Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem Körpergewicht von 2,6 bis 21,0 kg angegeben. Diese Angaben sind der Berechnung des Verbrauchs pro Gabe ZOLGENSMA® zugrunde gelegt und ergeben eine einmalige Dosis von  $3,3 \times 10^{14}$  bis  $2,31 \times 10^{15}$  vg (jeweils mit der Obergrenze einer Gewichtsspanne berechnet s. Tabelle 3-16).

ZOLGENSMA® steht in Durchstechflaschen mit entnehmbaren Volumina von 5,5 ml und 8,3 ml zur Verfügung. Bei einer Konzentration von  $2 \times 10^{13}$  vg/ml entspricht eine 8,3 ml Durchstechflasche  $1,66 \times 10^{14}$  vg ( $= 2 \times 10^{13}$  vg/ml  $\times$  8,3 ml) und eine Durchstechflasche mit 5,5 ml  $1,1 \times 10^{14}$  vg ( $= 2 \times 10^{13}$  vg/ml  $\times$  5,5 ml). Tabelle 3-16 gibt eine Übersicht darüber, wie sich laut Fachinformation die therapeutischen Dosen aus den zwei verfügbaren Durchstechflaschengrößen zusammensetzen. Jeder Karton enthält zwischen 2 und 14 Durchstechflaschen, entsprechend der für den einzelnen Patienten erforderlichen Dosis. Daher wird je nach berechnetem Verbrauch auf Basis des Körpergewichts immer ein vollständiger Karton verbraucht [6].

In Tabelle 3-16 ist zudem angegeben, wie viele Durchstechflaschen laut Fachinformation für einen Patienten benötigt werden. Das Medikament ZOLGENSMA® wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Zur Bestimmung des entsprechend der Fachinformation empfohlenen Dosisvolumens wird das Körpergewicht des Patienten im Zeitraum von maximal 14 Tagen vor Therapiedurchführung bestimmt, auf 0,1 kg Messgenauigkeit aufgerundet und nachfolgend dem jeweiligen Gewichtsbereich zugeordnet. Das entsprechend der Fachinformation empfohlene Dosisvolumen für jeden Gewichtsbereich wird mittels der jeweiligen oberen Gewichtsgrenze dieses Bereichs ermittelt. Die dafür zugrunde liegende Nominaldosis liegt bei  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg Körpergewicht bei einer Konzentration von  $2,0 \times 10^{13}$  vg/ml des Medikaments. Unter Berücksichtigung dieser Angaben werden 5,5 ml pro kg Körpergewicht

(5,5 ml =  $1,1 \times 10^{14}$  vg x 1 kg /  $2,0 \times 10^{13}$  vg) bzw. 8,25 ml pro 1,5 kg Körpergewicht (8,25 ml = 5,5 ml x 1,5) dosiert.

Die Konfiguration der ZOLGENSMA®-Kits erfolgt unter Verwendung von Durchstechflaschen zweier verschiedener Füllvolumina von 5,5 ml (entspricht 1 kg Patientengewicht) und 8,3 ml (entspricht gerundet 1,5 kg Patientengewicht). Für jede Durchstechflasche mit 8,3 ml des Medikaments wird 0,05 ml überschüssiges Volumen geliefert, woraus sich eine Differenz zwischen empfohlenen Dosisvolumen entsprechend Fachinformation und des pro ZOLGENSMA®-Kit gelieferten Volumens ergibt. Der behandelnde Arzt muss diese Angaben bei der Festlegung der individuellen Infusionsdosis entsprechend seiner ärztlichen Therapieentscheidung berücksichtigen.

Tabelle 3-16: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation [6])

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Anzahl 5,5-ml-Durchstechflaschen	Anzahl 8,3-ml-Durchstechflaschen	Durchstechflaschen pro Karton	PZN
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	0	2	2	15995448
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	2	1	3	15995454
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	1	2	3	15995460
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8	0	3	3	15995477
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5	2	2	4	15995508
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3	1	3	4	15995514
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0	0	4	4	15995543
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8	2	3	5	15995566
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5	1	4	5	15995572
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3	0	5	5	15995419
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0	2	4	6	15995425
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8	1	5	6	15995431
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5	0	6	6	16204727
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3	2	5	7	16204733
9,6 – 10,0	$1,1 \times 10^{15}$	55,0	1	6	7	16204756
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8	0	7	7	16204762
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5	2	6	8	16204779
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3	1	7	8	16204785
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0	0	8	8	16204791
12,1 – 12,5	$1,36 \times 10^{15}$	68,8	2	7	9	16204816
12,6 – 13,0	$1,44 \times 10^{15}$	71,5	1	8	9	16204822
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3	0	9	9	16204839

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Anzahl 5,5-ml-Durchstechflaschen	Anzahl 8,3-ml-Durchstechflaschen	Durchstechflaschen pro Karton	PZN
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0	2	8	10	16514273
14,1 – 14,5	$1,59 \times 10^{15}$	79,8	1	9	10	16514296
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5	0	10	10	16514310
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3	2	9	11	16514327
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0	1	10	11	16514333
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8	0	11	11	16514385
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5	2	10	12	16514391
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3	1	11	12	16514422
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0	0	12	12	16514439
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8	2	11	13	16514445
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5	1	12	13	16514451
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3	0	13	13	16514468
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0	2	12	14	16514474
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8	1	13	14	16514480
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5	0	14	14	16514497

### Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA®)

Die empfohlene Dosis pro Gabe beträgt laut Fachinformation von SPINRAZA® 12 mg, was einer Durchstechflasche von 5 ml (1 Packung) entspricht [7]. In der Auftitrationsphase werden 4 Packungen benötigt (an den Tagen 0, 14, 28, 63) und im weiteren Verlauf des ersten Therapiejahres alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis, was 2 weiteren Packungen entspricht. Demnach entfallen auf das erste Therapiejahr 6 Packungen SPINRAZA® ( $\cong$  72 mg). Ab dem zweiten Therapiejahr erfolgt die Gabe dann alle 4 Monate, wodurch 3 Packungen pro Jahr benötigt werden ( $\cong$  36 mg).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer*

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) Infusionslösung	PZN: 15995448; Infusionslösung 8,3 ml x 2   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	2.256.200,00 € <sup>a</sup> (Der Preis einer Packung Onasemnogen-Abeparvovec versteht sich inkl. 16 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus 1.945.000,00 € Produktpreis (KHAEP) und 311.200,00 € Mehrwertsteuer zusammen.)
	PZN: 15995454; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 1   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995460; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 2   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995477; Infusionslösung 8,3 ml x 3   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995508; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 2   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995514; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 3   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995543; Infusionslösung 8,3 ml x 4   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995566; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 3   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995572; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 4   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995419; Infusionslösung 8,3 ml x 5   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995425; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 4   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 15995431; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 5   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204727; Infusionslösung 8,3 ml x 6   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204733; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 5   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
PZN: 16204756; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 6   N1		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204762; Infusionslösung 8,3 ml x 7   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204779; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 6   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204785; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 7   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204791; Infusionslösung 8,3 ml x 8   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204816; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 7   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204822; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 8   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16204839; Infusionslösung 8,3 ml x 9   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514273; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 8   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514296; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 9   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514310; Infusionslösung 8,3 ml x 10   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514327; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 9   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514333; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 10   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514385; Infusionslösung 8,3 ml x 11   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514391; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 10   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514422; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 11   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514439; Infusionslösung 8,3 ml x 12   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514445; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 11   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514451; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 12   N1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514468; Infusionslösung 8,3 ml x 13   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514474; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 12   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514480; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 13   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
	PZN: 16514497; Infusionslösung 8,3 ml x 14   N1 2.256.200,00 € <sup>a</sup>	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend <sup>b</sup>	-	-
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>		
Nusinersen (SPINRAZA®) Injektionslösung	PZN: 12561175; Injektionslösung 12 mg (5 ml) 1 Stück   N1 AVP: 90.142,66 €	84.860,26 € [1,77 €; 5.280,63 €]
<sup>a</sup> Pro Infusion wird eine Packung verbraucht, der Preis ist für jede Packungsgröße identisch. <sup>b</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer; KHAEP: Krankenhauseinkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Vorbemerkung

Grundsätzlich gibt es folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte, die ggf. zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen werden müssen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte ggf. in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %),

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Angaben zu Handelsformen und Preisinformationen wurden dem ABDA-Artikelstamm<sup>13</sup> (Online-Version) zum aktuellsten verfügbaren Stand entnommen (Stand: 01.07.2020). Dieser Datenstand bezieht bereits den ab dem 01.07.2020 vorübergehend geltenden abgesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % mit ein, der im Rahmen des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes bis zum 31.12.2020 beschlossen wurde.

Für die hier vorgenommene Kostendarstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

#### **Kosten für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)**

Das zu bewertende Arzneimittel Onasemnogen-Abeparvovec wird derzeit ausschließlich stationär eingesetzt und im Direktvertrieb an die Krankenhausapotheken abgegeben. Daher unterliegt es nicht der Arzneimittelpreisverordnung (vgl. § 1 Abs. 3 Nr. 1 Arzneimittelpreisverordnung). Es fällt weder ein Apothekenabschlag noch ein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V an. Es wird hier der Produktpreis als Krankenhauseinkaufspreis (KHAEP) zuzüglich Mehrwertsteuer aufgeführt (siehe Tabelle 3-17).

Der Produktpreis (KHAEP) beträgt 1.945.000,00 € für jede der Packungen mit den entsprechenden benötigten Durchstechflaschen. Zusätzlich fällt auf den Produktpreis die Mehrwertsteuer in Höhe von 16 % an, sodass sich Kosten für die GKV pro Packung in Höhe von 2.256.200,00 € ergeben (= 1.945.000,00 € x 1,16).

#### **Kosten für weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA®)**

Der ApU einer Packung 5 ml Packung SPINRAZA® (mit 12 mg Nusinersen) beläuft sich auf 75.437,50 €, was einem AVP von 90.142,66 € (inkl. 16 % Mehrwertsteuer) entspricht, da kein Vertrieb über den Großhandel erfolgt und somit auch keine Großhandelsrabatte anfallen. Nach Abzug des Herstellerrabattes (5.280,63 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich tatsächliche Arzneimittelkosten für die GKV in Höhe von 84.860,26 € pro Packung.

---

<sup>13</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Laboruntersuchungen</b>				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Test auf Adenoviren-Antikörper	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
		Monitoring der Leberwerte: - GOT (GOP: 32069) - GPT (GOP: 32070)	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		- Bilirubinwerte (GOP: 32058)		
		Thrombozytenzählung (GOP: 32037)	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0
		Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronarem Syndrom) (GOP: 32150)	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 0
<b>Begleitmedikation</b>				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Prednisolon	Jahr 1: Kontinuierlich für 59 Tage (zusammengesetzt aus 1 Tag Prämedikation, 30 Tage Postmedikation und 28 Tage Ausschleichen der Therapie) ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 59 ab Jahr 2: 0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Gabe von Nusinersen, intrathekal (bisher keine GOP gemeldet)	Jahr 1: 1 x pro Gabe ab Jahr 2: 1 x pro Gabe	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3
<p>GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, andere Bezeichnung für das Enzym Aspartat-Aminotransferase (AST); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, andere Bezeichnung für die Alanin-Aminotransferase (ALT); SMA: Spinale Muskelatrophie; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; ZE: Zusatzentgelt</p> <p><sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>SMA: Spinale Muskelatrophie; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Da es sich bei Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt, gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht festgelegt. Somit können per Definition keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA vorliegen.

Aus Gründen der Transparenz wird im Folgenden dennoch ein Überblick darüber gegeben, welche weiteren Kosten mit der Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie bzw. mit der Therapie mit weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln für das GKV-System einhergehen. Entsprechend dem üblichen Vorgehen bei der Darstellung von zusätzlichen GKV-Leistungen werden ausschließlich Kosten berücksichtigt, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Die Informationen hierzu werden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels bzw. des weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittels entnommen [6, 7].

### **Zusätzliche GKV-Leistungen für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)**

Gemäß Fachinformation ist vor Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec die Durchführung von folgenden Laboruntersuchungen notwendig [6]:

- AAV9-Antikörpertest mit einem validierten Assay

- Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gesamtbilirubin
- Plättchenzahl (Thrombozyten)
- Troponin-I

#### *AAV9-Antikörper-Test*

Vor der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) wird ein Test auf AAV9-Antikörper empfohlen. Die Antikörper-Titer sollten in einem Bereich  $< 1:50$  liegen. Bei höheren Antikörper-Titern von Werten  $> 1:50$  ist unklar, ob und unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) sicher und wirksam angewendet werden kann. Da es sich um eine innovative Therapie handelt, ist dieser Gentherapie-spezifische Test noch nicht im EBM<sup>14</sup>-Katalog enthalten. Der Test ist Voraussetzung für die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) und wird vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt, so dass der GKV keine zusätzlichen Kosten entstehen.

#### *Monitoring der Leberwerte*

Laut Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) kann die Anwendung mit einer Erhöhung der Transaminase-Werte einhergehen. Daher sollten die entsprechenden Leberwerte über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Infusion überwacht werden oder, wenn notwendig, bis die Werte wieder im Normalbereich liegen. Für das Monitoring der Transaminase-Werte werden die GOP 32069 für den Test der GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GOP 32070 für den Test der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) laut EBM-Katalog angesetzt [8]. Als angemessener Zeitabstand für eine gründliche Überwachung der Leberwerte wird in den ersten 30 Tagen eine wöchentliche (4x) und in den darauffolgenden 60 Tagen nach Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) eine Testung der Transaminasen alle 2 Wochen (4x) angesetzt. Somit ergeben sich insgesamt 8 Testungen der Transaminasen über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Neben den Transaminasen sollten laut Fachinformation ebenfalls die Bilirubinwerte (GOP 32058) über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich überwacht werden (4x). Im Anschluss sollten wie beim Monitoring der Transaminasen auch die Bilirubinwerte über weitere 60 Tage alle 2 Wochen beobachtet werden (4x). Wenn das Ausschleichen des Steroids länger dauert, sollten die Bilirubinwerte bei Bedarf länger überwacht werden, bis sie auf die prätherapeutischen Werte zurückgegangen sind.

#### *Begleitmedikation mit Prednisolon*

Die Erhöhung der Transaminasen war in den Studien transient und mit einer Prednisolon-Begleitmedikation behandelbar. Eine präventive Behandlung mit Prednisolon ist

---

<sup>14</sup> EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab

dementsprechend in der Fachinformation implementiert. Prednisolon (oral) sollte als Prämedikation in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag 24 Stunden vor der Gabe von ZOLGENSMA® verabreicht werden [6]. Darüber hinaus sollten die Patienten 30 Tage nach der Gabe von ZOLGENSMA® weiter mit Prednisolon (oral) in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag behandelt werden (Postmedikation). Wenn die klinische Untersuchung sowie die Bilirubinwerte unauffällig sind und die Werte für Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT) und Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) am Ende der 30tägigen Nachbehandlung unterhalb des doppelten oberen Normalwerts liegen, kann das Prednisolon über 4 Wochen ausgeschlichen werden. Bei Patienten, bei denen die Werte höher als der doppelte obere Normalwert liegen, sollte die Therapie mit Prednisolon fortgesetzt werden, bis sich die Werte normalisiert haben und im Anschluss ebenfalls mit der 4wöchigen Ausschleichphase begonnen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Prednisolon-Therapie und der individuellen Dosierung in der Ausschleichphase ist eine exakte Berechnung der anfallenden Kosten nicht möglich. Die Kosten einer solchen individuellen oralen Glucocorticoid-Therapie werden auch vom G-BA in der Regel nicht quantifiziert (z. B. in der Indikation Asthma [9-11]).

Tabelle 3-19: Prednisolon-Behandlungsmodus

Bezeichnung der Begleittherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Prämedikation</b>				
Prednisolon	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	einmalig 1 Tag	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
<b>Weiterbehandlung mit Prednisolon (Postmedikation)</b>				
Prednisolon	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Kontinuierlich für 30 Tage	Jahr 1: 30 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
<b>Ausschleichen</b>				
Prednisolon	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	28 Tage	Jahr 1: 28 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0

### *Monitoring der Thrombozytenzahl*

In den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde ein vorübergehender Rückgang der Thrombozytenzahl sowie ein geringfügiger Anstieg des kardialen Troponin-I-Levels beobachtet. Die niedrigsten Plättchenzahlen werden in der ersten Woche nach Infusion beobachtet. Dementsprechend wird eine Überwachung der Thrombozytenzahl für 3 Monate nach der ZOLGENSMA®-Infusion empfohlen. Sollten die Thrombozytenwerte nach diesem Zeitraum noch unterhalb des Normwertes liegen, kann eine längere Überwachung sinnvoll sein.

Gemäß Fachinformation werden Thrombozytenzählungen (GOP: 32037) für die ersten vier Wochen wöchentlich angesetzt sowie alle 2 Wochen für den zweiten und dritten Monat. Insgesamt entspricht dies 8 Messungen über 3 Monate.

#### *Monitoring der Troponin-I-Konzentration*

Die klinische Relevanz eines transienten Anstiegs von Troponin-I ist nicht bekannt. Eine Überwachung für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Infusion ist empfohlen. Eine EBM-Ziffer zum allgemeinen Monitoring der Troponin-I-Level findet sich in der aktuellen Version des EBM-Katalogs nicht. Exemplarisch wird die GOP 32150 (Troponin-I-Test bei akutem koronarem Syndrom) mit insgesamt 3 Testungen (einmal im Monat) berechnet.

#### **Zusätzliche GKV-Leistungen für weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA®)**

SPINRAZA® wird laut Fachinformation als eine intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten mittels Lumbalpunktion appliziert [7]. Vor der Anwendung wird empfohlen, eine der Injektion von SPINRAZA® entsprechende Menge Liquor zu entnehmen. Für die intrathekale Gabe von Nusinersen wurde ein Zusatzentgelt in den Fallpauschalenkatalog des G-DRG 2019 aufgenommen.

Gegebenenfalls sollte der Patient für die intrathekale Injektion sediert werden, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert ist. Nach Ermessen des Arztes können zusätzlich bildgebende Verfahren (z.B. Ultraschall) zur Unterstützung der intrathekalen Gabe verwendet werden. Da diese Leistungen jedoch nicht regelhaft durchgeführt werden, erfolgt keine Quantifizierung dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Weitere mögliche zusätzlichen GKV-Leistungen (u. a. Überwachung und stationäre Aufnahme) lassen sich nicht quantifizieren und werden daher hier nicht weiter ausgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<b>Laboruntersuchungen</b>	
Test auf AAV9-Antikörper	0 € <sup>a</sup>
Monitoring der Leberwerte:	
- GOT (GOP: 32069)	0,25 €
- GPT (GOP: 32070)	0,25 €

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
- Bilirubin gesamt (GOP: 32058)	0,25 €
Thrombozytenzählung (GOP: 32037)	0,25 €
Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronarem Syndrom) (GOP: 32150)	11,25 €
<b>Begleitmedikation</b>	
Prednisolontherapie	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Nicht zutreffend <sup>b</sup>	-
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>	
Intrathekale Gabe von Nusinersen	Bisher keine berechnungsfähige GOP <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Wird von AveXis zur Verfügung gestellt. <sup>b</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. <sup>c</sup> Nach § 5 Abs. 2 Satz 3 FPV 2019 gültig bis zum Beginn des Wirksamwerdens der neuen Budgetvereinbarung. SMA: Spinale Muskelatrophie; AAV9-Antikörper: Adeno-assoziiertes Virus-Antikörper; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### **Zusätzliche GKV-Leistungen für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)**

Der Antikörpertest auf AAV9 wird vom pharmazeutischen Unternehmen getragen und führt somit nicht zu zusätzlichen Kosten für die GKV.

Für die Überwachung der GOT, GPT, des Bilirubins und der Thrombozyten fallen laut EBM jeweils 0,25 € pro Testung an, während für die Troponin-I Testung 11,25 € anfallen könnten (bei GOP 32150 als Berechnungsgrundlage).

Die Prä- und Postmedikation mit Prednisolon ist patientenindividuell unterschiedlich und wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht quantifiziert.

### Zusätzliche GKV-Leistungen für weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA®)

Für die mit der Anwendung von Nusinersen erforderliche intrathekale Gabe wurde bisher keine GOP im EBM-Katalog festgesetzt [12]. Es besteht jedoch ein OPS-Code und ein Zusatzentgelt für den stationären Sektor. Allerdings erfolgt bis zum Beginn des Wirksamwerdens der neuen Budgetvereinbarung die Abrechnung über ein krankenhausindividuelles Entgelt. Somit können die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen an dieser Stelle nicht quantifiziert werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Laboruntersuchungen</b>			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Test auf AAV9-Antikörper	- <sup>a</sup>
		Monitoring der Leberwerte: - GOT (GOP: 32069) - GPT (GOP: 32070) - Bilirubin (GOP: 32058)	6,00 €
		Thrombozytenzählung (GOP: 32037)	2,00 €
		Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronaren Syndrom) (GOP: 32150)	33,75 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Begleitmedikation</b>			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Prednisolon	Jahr 1: Patientenindividuell unterschiedlich ab Jahr 2 <sup>15</sup> : 0 €
<b>Summe zusätzliche GKV-Leistungen</b>			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Alle zusätzlichen GKV-Leistungen	Jahr 1: 41,75 € ab Jahr 2: 0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend <sup>b</sup>	-		
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>			
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Intrathekale Gabe von Nusinersen	Bisher keine berechnungsfähige GOP <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Wird von AveXis zur Verfügung gestellt. <sup>b</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. <sup>c</sup> Nach § 5 Abs. 2 Satz 3 FPV 2019 gültig bis zum Beginn des Wirksamwerdens der neuen Budgetvereinbarung. SMA: Spinale Muskelatrophie; AAV9-Antikörper: Adeno-assoziiertes Virus-Antikörper; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase			

Tabelle 3-21 gibt die pro Jahr entstehenden Kosten für mit der Therapie assoziierten zusätzlichen GKV-Leistungen an. Die zusätzlichen GKV-Leistungen fallen nur im ersten Therapiejahr an (einmalige Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec) und betragen insgesamt 41,75 € pro Patient und Jahr zuzüglich der patientenindividuellen Kosten für Prednisolon. Grund für die niedrigen zusätzlichen Kosten bei der Behandlung sind die gute Verträglichkeit sowie die einfache intravenöse Applikation.

Für das im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassene Nusinersen fallen hingegen pro Gabe Kosten für die intrathekale Gabe an, um das Arzneimittel verabreichen zu können. Da bisher

<sup>15</sup> Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

keine entsprechende GOP in den EBM-Katalog aufgenommen wurde, können die Kosten der intrathekalen Gabe von Nusinersen zu diesem Zeitpunkt nicht quantifiziert werden.

Die nachfolgende Tabelle 3-22 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr, die gemeinsam mit den zusätzlichen GKV-Leistungen die Summe der Jahrestherapiekosten ausmachen.

Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Therapiekosten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient	Therapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 2.256.200,00 € <sup>b</sup> ab Jahr 2: 0 €	Jahr 1: 41,75 € ab Jahr 2: 0 €	Jahr 1: 2.256.241,75 € ab Jahr 2 <sup>16</sup> : 0 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-	-	
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 509.161,56 € ab Jahr 2: 254.580,78 €	Bisher keine berechnungsfähige GOP	Jahr 1: 509.161,56 € ab Jahr 2: 254.580,78 €
<sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. <sup>b</sup> Der Preis einer Packung Onasemnogen-Abeparvovec versteht sich inkl. 16 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus 1.945.000,00 € Produktpreis (KHAEP) und 311.200 € Mehrwertsteuer zusammen. SMA: Spinale Muskelatrophie; GOP: Gebührenordnungsposition				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

<sup>16</sup> Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	- <sup>a</sup> Nicht zutreffend. Das Konzept von Jahrestherapiekosten ist für eine einmalig angewendete Gentherapie mit langfristiger Wirksamkeit nicht sachgerecht. Stattdessen wird in Tabelle 3-24 eine Kostenbetrachtung über 10 und 15 Jahre zur Verfügung gestellt.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
<sup>a</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. <sup>b</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.					

Tabelle 3-24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, weitere zugelassene Therapien)	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>10 Jahre</u>	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>15 Jahre</u>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA <sup>®</sup> ) <i>Infusionslösung</i>	225.624,18 €	150.416,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, weitere zugelassene Therapien)	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>10 Jahre</u>	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>15 Jahre</u>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend <sup>a</sup>	-	-
<b>Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</b>		
Nusinersen (SPINRAZA <sup>®</sup> ) <i>Injektionslösung</i>	280.038,86 €	271.552,83 €
<sup>a</sup> Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.		

### Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>)

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) ist eine innovative, potenziell kurative Therapie einer schwerwiegenden Erkrankung. Nach einmaliger intravenöser Applikation ist mit einem langfristigen Therapieeffekt zu rechnen. Derzeit sind die Studien CL-303 und CL-101 abgeschlossen (s. Modul 4). Für diese Studien ist nach Studienende die Aufnahme in eine Langzeitbeobachtung möglich (LT-002 für CL-303 und LT-001 für CL-101). Derzeit liegen Interimsdaten aus der Langzeitstudie LT-001 vor. Bei einer bisher vorliegenden Beobachtungsdauer von bis zu 5,7 Jahren wurden noch keine Hinweise auf eine Abnahme des Effektes berichtet. Die Patienten aus den laufenden Phase-III-Studien CL-302 und CL-304 erhalten ebenfalls die Möglichkeit einer langfristigen Beobachtung von bis zu 15 Jahren in der Studie LT-002. Werden dementsprechend die Kosten über die 15 Jahre der geplanten Nachbeobachtungszeit betrachtet, entstehen pro Patient durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 150.416,12 €. Als weitere Quelle für einen angemessenen Zeitraum der Kostenbetrachtung wird der ICER-Report zum Thema “*Spinraza<sup>®</sup> and ZOLGENSMA<sup>®</sup> for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value*” herangezogen [3]. Der dort betrachtete zeitliche Rahmen der Analyse bezieht sich auf eine lebenslange Wirksamkeit und daraus resultierenden Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (kurz: QALY). Um eine konservativere Abschätzung durchzuführen, wird der Zeitraum der Sensitivitätsanalyse des ICER-Report von 10 Jahren in dieser Darstellung als untere zeitliche Grenze der Kostenbetrachtung herangezogen. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen bei einer 10-Jahresbetrachtung für ZOLGENSMA<sup>®</sup> 225.624,18 €. Eine lebenslange Betrachtung würde zu deutlich niedrigeren Kosten pro Jahr pro Patient führen.

### Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: Nusinersen (SPINRAZA<sup>®</sup>)

Für SPINRAZA<sup>®</sup> ergeben sich für Jahr 1 Jahrestherapiekosten in Höhe von 509.161,56 € und ab dem 2. Jahr von 254.580,78 € ohne Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Leistungen. Wird hier ebenfalls ein Durchschnitt über 10 bis 15 Jahre gebildet, entstehen durchschnittliche Jahrestherapiekosten in Höhe von 271.552,83 € bis 280.038,86 € pro Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Größe der GKV-Zielpopulation wurde unter Zugrundelegung der Inzidenz auf eine Spanne von 45 – 65 Patienten berechnet (s. Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5). Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Bewertung dementsprechend nicht festgelegt.

Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, kann derzeit nicht verlässlich geschätzt werden. Grund dafür sind eine Anzahl von Einflussfaktoren, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen kann. Die Größe der Zielpopulation wurde aufgrund der Natur der Therapie (Einmaltherapie) auf Basis der Inzidenz berechnet (3.2.4). Direkt nach Ersteinführung der Therapie, wo bereits prävalente Patienten, die entweder nicht oder mit Nusinersen vorbehandelt sind, in der Versorgung bestehen, kann kurzfristig die Zahl der zu versorgenden Patienten jedoch auch höher sein. Nusinersen ist seit 2017 für die Behandlung der SMA zugelassen, so dass keine langjährige Erfahrung mit der Behandlung besteht. Es liegen beispielsweise keine zuverlässigen Daten darüber vor, wie viele Patienten nicht mit Nusinersen behandelt werden können, weil die langfristige Wirkung nicht gegeben ist, inakzeptable Nebenwirkungen auftreten oder eine Skoliose die intrathekale Anwendung erschwert bzw. unmöglich macht.

Auf der anderen Seite besteht mit Nusinersen ein weiteres im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel, welches in der ersten Therapieentscheidung eine Alternative zur Gentherapie darstellt, wodurch der entsprechende Versorgungsanteil niedriger liegen kann als die Größe der auf Basis der Inzidenz berechneten Zielpopulation.

Des Weiteren ist für eine Therapieentscheidung eine entsprechende Diagnose notwendig: Patienten mit SMA Typ 2 (3 SMN2-Kopien) z. B. erfahren die ersten Symptome in der Regel zwischen dem 6. und dem 18. Lebensmonat, bei diesen Patienten liegen zwischen Symptombeginn und Diagnose durchschnittlich 14,3 Monate [14, 15]. Dementsprechend ist sowohl für die Identifizierung von SMA Typ 1 Patienten ohne klinische Diagnose (2 SMN2 Kopien) als auch für eine Diagnose von SMA Typ 2-Patienten (3 SMN2-Kopien) die Einführung eines Neugeborenen Screenings in Deutschland notwendig (s. auch Abschnitt 3.2.2),

um die Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec maximal auszuschöpfen und zu vermeiden, dass der AAV9-Antikörper-Titer für eine erfolgreiche Behandlung zu hoch ist.

Auch die Betrachtung von Kontraindikationen, sonstigen Aspekten, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen lässt keine belastbare Abschätzung des Versorgungsanteils zu:

- Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder einem der weiteren Bestandteile des Arzneimittels bestehen (weitere Bestandteile des Fertigarzneimittels sind TRIS, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid und Poloxamer 188). Diese Kontraindikationen sind als nicht quantifizierbar und selten einzustufen und spielen für die Einschätzung der Versorgungsanteile von Onasemnogen-Abeparvovec nur eine untergeordnete Rolle.
- In der klinischen Studie CL-101 wurde ein Patient im Rahmen des Screenings aufgrund eines erhöhten Antikörper-Titer gegen AAV9 (>1:50) ausgeschlossen. (s. Modul 4). Es ist unklar, ob die Behandlung mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> für Patienten mit einem höheren AAV9-Antikörper-Titer ein Risiko darstellt [6]. Da dies jedoch voraussichtlich die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflusst, werden Patienten mit einem wesentlich erhöhten AAV9-Antikörper-Titer in der Praxis nicht mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> behandelt werden. Es liegen keine verlässlichen Informationen vor, um den Anteil an Patienten mit AAV9-Antikörper-Titern > 1:50 zu quantifizieren. Aus diesem Grund wird dieser Aspekt an dieser Stelle nicht herangezogen, um eine Reduktion der Versorgungsanteile vorzunehmen.
- Therapieabbrüche sind bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nach einer erfolgten Infusion nicht mehr möglich, es handelt sich um eine einmalige Gentherapie. Die Patienten werden einmalig in ihrem Leben mit dem Arzneimittel behandelt, woraus eine langfristige Wirkung resultiert. Eine Behandlung mit einer weiteren Dosis ist nach Fachinformation ausgeschlossen [6].
- Eltern, deren Kinder mit SMA Typ 1 diagnostiziert sind, befinden sich in einer schwierigen Situation und sind mit der Angst konfrontiert, dass ihre Kinder sehr früh sterben und/oder bereits als Säugling auf stark invasive Maßnahmen (Beatmung, Ernährung) angewiesen sind. Mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) steht die erste Gentherapie der Erkrankung zur Verfügung, die direkt an der Krankheitsursache ansetzt. Vor dem Hintergrund der überzeugenden Ergebnisse der Studien CL-303 und CL-101 und der Schwere der Erkrankung, geht AveXis davon aus, dass die Patienten- bzw. Elternpräferenz eindeutig bei einer Behandlung der Kinder liegt.

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

Nicht zutreffend.

Das Konzept der Jahrestherapiekosten, so wie dies vom G-BA umgesetzt wird, ist für langwirksame, einmalig angewendete Gentherapien wie Onasemnogen-Abeparvovec nicht sachgerecht. An den Kosten pro Patient ändert sich durch die angegebenen Versorgungsanteile nichts.

Der Anteil an Patienten, die für eine Behandlung in Frage kommen werden, ist erst nach Einführung von ZOLGENSMA® in die therapeutische Praxis näherungsweise abschätzbar und kann durch die Einführung eines Neugeborenencreenings erhöht werden. Dies ist nicht vor dem Jahr 2021 zu erwarten, bis zu dem Zeitpunkt wird sich der tatsächliche Versorgungsanteil durch Daten aus der Versorgung ggf. insgesamt besser abschätzen lassen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformation ermittelt worden.

Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel werden von AveXis zur Verfügung gestellt. Die Preisinformationen für das weitere im Anwendungsgebiet zugelassene

Arzneimittel wurden dem ABDA-Artikelstamm<sup>17</sup> (Online-Version) entnommen (Stand: 01.07.2020)

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die aktuell geltende Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) [6] und von Nusinersen (SPINRAZA<sup>®</sup>) [7] zugegriffen. Die entsprechenden EBM-Ziffern wurden dem aktuellen Katalog entnommen (Stand: 2. Quartal 2020) [8].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. IGES Institut (2018): Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: [https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr\\_objs23480/IGES\\_LangwirksameGentherapien\\_20180906\\_ger.pdf](https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr_objs23480/IGES_LangwirksameGentherapien_20180906_ger.pdf).
2. Kuhlmann A, Graf von der Schulenburg M, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) (2019): Wirtschaftlichkeit und Finanzierbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup>) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie Typ 1 (SMA Typ 1) [VERTRAULICH].
3. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (2019): Spinraza<sup>®</sup> and Zolgensma<sup>®</sup> for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value; Final Evidence Report. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=2ahUKewisuuz1p\\_XhAhXIJVAKHY- CtkQFjADegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Ficer-review.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F07%2FICER\\_SMA\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_040319.pdf&usg=AOvVaw2501m2Ol6E0IinzzJCDfgB](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=2ahUKewisuuz1p_XhAhXIJVAKHY- CtkQFjADegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Ficer-review.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F07%2FICER_SMA_Final_Evidence_Report_040319.pdf&usg=AOvVaw2501m2Ol6E0IinzzJCDfgB).
4. AveXis (2018): Studienprotokoll der Studie LT-001 (A Long-term Follow-up Safety Study of Patients in the AVXS-101-CL-101 Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101) [VERTRAULICH].
5. AveXis (2019): Studienprotokoll der Studie LT-002 (A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101) [VERTRAULICH].

---

<sup>17</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

6. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf).
7. Biogen GmbH (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (2. Quartal 2020). [Zugriff: 20.04.2020]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2020.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2020.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab [Zugriff: 14.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Benralizumab\\_D-341\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_BAnz.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nusinersen\\_D-294\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (SmPC, Summary of Product Characteristics) [1] sowie dem EPAR (European Public Assessment Report) [2] zu Onasemnogen-Abeparvovec entnommen.

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die im Folgenden aufgeführten Anforderungen und Maßnahmen sind der aktuellen Fachinformation zu dem zu bewertenden Arzneimittel entnommen [1].

#### **Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Eine Behandlung sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.<sup>18</sup>

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Dosis wird über das Körpergewicht des Patienten bestimmt, die empfohlene Dosis beträgt  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg, es liegen Dosierungsempfehlungen für Patienten mit 2,6 – 21,0 kg Körpergewicht vor. Die Dosierungstabelle entsprechend des Körpergewichts des Patienten ist in Abschnitt 3.3.2 in Tabelle 3-16 dargestellt.

Zur intravenösen Verabreichung.

Onasemnogen-Abeparvovec sollte mit der Spritzenpumpe als einzelne intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden und darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus appliziert werden. Das Anlegen eines zweiten

---

<sup>18</sup> Das klinische Zentrum sollte dafür u. a. folgende Anforderungen erfüllen bzw. Versorgungsmöglichkeiten bereitstellen (Qualifikation) [3]:

- 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

(„Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen. Nach Abschluss der Infusion sollte die Leitung mit Kochsalzlösung gespült werden.

### **Spezielle Anforderungen für den Umgang mit dem Arzneimittel**

Dieses Arzneimittel enthält einen genetisch veränderten Organismus. In Bezug auf die Handhabung und Entsorgung von Onasemnogen-Abeparvovec sowie bei versehentlicher Exposition sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten:

- Die Handhabung der Onasemnogen-Abeparvovec-Spritze muss aseptisch unter sterilen Bedingungen erfolgen.
- Bei der Handhabung und Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden. Personen mit Hautverletzungen oder Kratzern auf der Haut dürfen nicht mit Onasemnogen-Abeparvovec arbeiten.
- Verschüttetes Onasemnogen-Abeparvovec muss mit einem saugfähigen Gaze-Pad aufgewischt werden. Der betroffene Bereich muss mit einer Bleichlösung und anschließend mit Alkoholtüchern desinfiziert werden. Alle Reinigungsmaterialien müssen doppelt verpackt und gemäß den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Alle Materialien, die mit Onasemnogen-Abeparvovec in Berührung gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflasche, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich steriler Abdecktücher und Nadeln), müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zum Umgang mit biologischen Abfällen entsorgt werden.
- Ein versehentlicher Kontakt mit Onasemnogen-Abeparvovec ist zu vermeiden. Bei Hautexposition muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser gespült werden.

Vorübergehend kann es zu einer Freisetzung (Shedding) von Onasemnogen-Abeparvovec kommen, hauptsächlich über die Exkremente. Pflegekräfte und Patientenfamilien müssen auf die folgenden Anweisungen zum richtigen Umgang mit Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten aufmerksam gemacht werden:

- Eine gute Handhygiene (Tragen von Schutzhandschuhen und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife und warmem fließendem Wasser oder einem Handreiniger auf Alkoholbasis) ist erforderlich für den Fall, dass sie mit den Körperflüssigkeiten und dem Stuhl des Patienten in direkten Kontakt kommen. Diese Anweisungen sind nach der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 1 Monat lang einzuhalten.

- Einwegwindeln können in Plastik-Doppelbeutel verschlossen über den Hausmüll entsorgt werden.

### **Erhalt und Auftauen der ZOLGENSMA Durchstechflaschen**

- Die Durchstechflaschen werden gefroren ( $\leq -60^{\circ}\text{C}$ ) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei  $2^{\circ}\text{C}$  bis  $8^{\circ}\text{C}$  im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Onasemnogen-Abeparvovec-Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.
- Die Durchstechflaschen müssen vor Gebrauch aufgetaut werden. Onasemnogen-Abeparvovec ist nur im aufgetauten Zustand zu verwenden.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 12 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Produkt nach etwa 16 Stunden im Kühlschrank aufgetaut. Alternativ und zum sofortigen Gebrauch kann das Auftauen bei Raumtemperatur erfolgen.
- Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 9 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur ( $20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ ) abgeschlossen. Bei Packungskonfigurationen mit bis zu 14 Durchstechflaschen ist das Auftauen aus dem gefrorenen Zustand nach etwa 6 Stunden bei Raumtemperatur ( $20^{\circ}\text{C}$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ ) abgeschlossen.
- Vor dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze das aufgetaute Produkt vorsichtig verwirbeln. NICHT schütteln.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie nach dem Auftauen und vor der Anwendung Feststoffteilchen oder Verfärbung darin bemerken.
- Nach dem Auftauen das Arzneimittel nicht wieder einfrieren.
- Nach dem Auftauen sollte Onasemnogen-Abeparvovec so schnell wie möglich verabreicht werden. Nach dem Aufziehen des Dosiervolumens in die Spritze muss es innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 8 Stunden infundiert wird, muss die Spritze mit dem Vektor entsorgt werden.

### **Immunmodulatorisches Therapieregime**

Nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wird eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9) erfolgen. Dies kann zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen, Erhöhungen der Troponin-I-Spiegel oder einer Verminderung der Thrombozytenzahlen führen. Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden empfohlen.

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden. Vor Beginn des immunmodulatorischen Therapieregimes und vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden.

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ein immunmodulatorisches Therapieregime nach dem in Tabelle 3-27 angegebenen Schema einzuleiten.

Tabelle 3-25: 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 <b>oder</b> 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		

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen, und die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft worden. Onasemnogen-Abeparvovec sollte nicht infundiert werden, sofern ein erhöhter Bilirubinspiegel besteht, der nicht mit Neugeborenenengelbsucht assoziiert ist. Bei Patienten mit

eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN betragen, 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.

#### *Genotyp 0SMN1/1SMN2*

Bei Patienten mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und nur einer SMN2-Kopie sollte keine Dosisanpassung erwogen werden.

#### *AAV9-Antikörper*

Bei Patienten, deren prätherapeutische AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen, sollte keine Dosisanpassung erwogen werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Frühgeborenen vor Erreichen des vollen Gestationsalters ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden, da die begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden die neurologische Entwicklung ungünstig beeinflussen kann.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten im Alter von 2 Jahren und älter oder mit einem Körpergewicht von über 13,5 kg vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

### **Interaktionen von Onasemnogen-Abeparvovec mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten, die hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen verwenden, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Zur begleitenden Anwendung von 5q-SMA-Targeting-Agentien liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

### *Impfungen*

Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden. Eine saisonale RSV-Prophylaxe wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Lebendimpfstoffe wie MMR und Varizellen sollten bei Patienten unter einer immunsuppressiven Steroiddosis (d. h.  $\geq 2$  Wochen täglicher Gabe von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent) nicht angewendet werden.

### **Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile<sup>19</sup>.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Rückverfolgbarkeit*

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

#### *Vorbestehende Immunität gegen AAV9*

Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von AntiAAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen.

#### *Fortgeschrittene SMA*

Da SMA zu einer fortschreitenden und nicht reversiblen Schädigung der Motoneuronen führt, hängt der Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec bei symptomatischen Patienten vom Grad der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Behandlung ab, wobei eine frühere Behandlung zu einem potenziell höheren Nutzen führt. Obwohl Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer SMA nicht die gleiche grobmotorische Entwicklung wie nicht betroffene gesunde Gleichaltrige

---

<sup>19</sup> Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

erreichen, können sie, abhängig vom Fortschreitungsgrad der Erkrankung zum Behandlungszeitpunkt, klinisch von einer Genersatztherapie profitieren.

Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass der Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten, die nicht schlucken können, stark reduziert ist.

Bei Patienten mit fortgeschrittener SMA, die durch dauerhafte Beatmung am Leben erhalten werden und bei denen die Fähigkeit zu gedeihen, nicht gegeben ist, ist das Nutzen-Risiko-Profil von Onasemnogen-Abeparvovec nicht bekannt.

### *Immunogenität*

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9). Dies schließt trotz des empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort ein. In dem klinischen Programm zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde über eine systemische Immunreaktion einschließlich einer immunvermittelten Lebertoxizität berichtet, die eine Anpassung des immunmodulatorischen Regimes in Form einer längeren Anwendungsdauer oder einer Dosiserhöhung erfordern kann.

### *Leberschädigung*

- Die Anwendung eines AAV-Vektors kann erhöhte Transaminasewerte zur Folge haben, die schwerwiegend sein können.
- Akute schwerwiegende Leberschädigung ist aufgetreten.
- Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung.
- Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (z. B. hepatische Aminotransferasen AST und ALT und Gesamtbilirubin) beurteilt werden.
- Um mögliche Transaminase-Erhöhungen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt werden.
- Die Leberfunktion sollte nach der Infusion mindestens 3 Monate lang überwacht werden.
- Risiken und Nutzen einer Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion bei einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion sollten sorgfältig gegen die Risiken einer Nichtbehandlung des Patienten abgewogen werden.

Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT/Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichens des Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen.

### *Thrombozytopenie*

In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf. Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

### *Erhöhter Troponin-I-Wert*

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.

### *Immunmodulatorisches Therapieregime*

Die immunmodulatorische Behandlung sollte nicht eingeleitet werden, wenn zeitgleich aktive Infektionen bestehen. Dies gilt für akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) wie für unkontrollierte chronische Infektionen (wie chronische aktive Hepatitis B). Das immunmodulatorische Regime könnte auch die Immunantwort auf gleichzeitige (respiratorische) Infektionen beeinflussen, was möglicherweise zu schwereren klinischen Verläufen bestehender Infektionen führt. Im Falle von Frühsymptomen oder einer abklingenden (Virus)Erkrankung ist bei der zeitlichen Planung der Onasemnogen-Abeparvovec-Anwendung zusätzliche Vorsicht geboten. Bei der Diagnose und dem aktiven Management einer (viralen) Atemwegsinfektion wird eine erhöhte Wachsamkeit empfohlen. Saisonale prophylaktische Behandlungen, die Infektionen mit dem respiratorischen Syncytial-Virus (RSV) verhindern, werden empfohlen und sollten auf dem neuesten Stand sein. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden.

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Zusammenhang mit einer längeren Dauer der Kortikosteroidbehandlung die Möglichkeit einer Nebenniereninsuffizienz gegeben ist, die sich auf das vorgeschlagene immunmodulatorische Regime auswirken könnte.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

ZOLGENSMA<sup>®</sup> ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Gleichzeitig wird in Annex I Ib auf Abschnitt 4.2 der SmPC verwiesen: Die Behandlung mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> sollte in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen (s. Abschnitt 3.4.4) sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen (Tabelle 3-26) ab.

Tabelle 3-26: Spezifische Anforderungen für das Inverkehrbringen von ZOLGENSMA<sup>®</sup>, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden

Beschreibung	Zeitraumen
Nichtinterventionelle Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (postauthorization efficacy study, PAES): 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.	Zwischenberichte sind mit der jährlichen Verlängerung einzureichen.  Studienabschlussbericht 2038.
Der Antragsteller soll eine weitere Bewertung der Spezifikationen des Fertigprodukts durchführen, wenn Daten zu den primären und wichtigen sekundären Endpunkten von weiteren Patienten mit 2 SNM2-Kopien vorliegen (d. h. Abschluss von CL-302- und CL-304, Kohorte 1). Auf der Grundlage dieser Bewertung soll festgestellt werden, ob eine Verschärfung der Freigabespezifikationen erforderlich ist, um die Konsistenz der Chargen zu verbessern und ein optimales klinisches Ergebnis zu gewährleisten.	Dez 2021 bei Abschluss der Studie CL-302 und der Kohorte 1 in der Studie CL-304.

Da die Zulassung von ZOLGENSMA<sup>®</sup> eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die in Tabelle 3-27 geforderten Maßnahmen durchführen.

Tabelle 3-27: Spezifische Anforderungen, die von der Zulassungsbehörde aufgrund der Zulassung unter besonderen Bedingungen („conditional approval“) gefordert werden (PAES = post-authorization efficacy study)

Beschreibung	Zeitraumen
Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei SMN2-Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-303 vorlegen.	Abschlussergebnisse: bei der ersten jährlichen Verlängerung

Beschreibung	Zeitraumen
Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei SMN2-Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-302 vorlegen.	Zwischenergebnisse: bei jeder jährlichen Verlängerung  Finale Ergebnisse: August 2021
Zur Bestätigung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei präsymptomatischen SMA-Patienten mit genetischer Diagnose, die zum Zeitpunkt der Behandlung 6 Wochen alt oder jünger sind und die eine biallelische Deletion von SMN1 und 2 oder 3 Kopien von SMN2 aufweisen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-304 vorlegen.	Zwischenergebnisse: bei jeder jährlichen Verlängerung  Finale Ergebnisse: August 2026

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die in Tabelle 3-29 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem Risk-Management-Plan (RMP) entnommen [2, 4]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechend Zitate eingefügt.

Tabelle 3-28: Liste wichtiger identifizierter und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Transiente Thrombozytopenie</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiale unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Anwendung in Patienten mit anti-AAV9-Antikörper-Titern &gt; 1:50 und höheren benötigten Vektordosen</li> <li>• Entzündung von Zellen in dorsalen Wurzelganglien</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeiteffekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec</li> <li>• Off-Label Einsatz bei Patienten mit &gt; 3 SMN2-Kopien und höheren benötigten Vektordosen</li> </ul>

Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b></p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 2, 3, und 4 der Packungsbeilage.</p> <p><b><u>Hinweise in der Fachinformation</u></b></p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:          „Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft worden. Onasemnogen-Abeparvovec sollte nicht infundiert werden, sofern ein erhöhter Bilirubinspiegel nicht mit Neugeborenenengelbsucht assoziiert ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.“</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:          „Leberschädigung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung eines AAV-Vektors kann erhöhte Transaminasewerte zur Folge haben, die schwerwiegend sein können.</li> <li>• Akute schwerwiegende Leberschädigung ist aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).</li> <li>• Patienten mit einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder einer akuten Virusinfektion der Leber haben möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung.</li> </ul>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b></p> <p>LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (z. B. hepatische Aminotransferasen AST und ALT und Gesamtbilirubin (siehe Abschnitt 4.2)) beurteilt werden.</li> <li>• Um mögliche Transaminase-Erhöhungen zu mildern, sollte jeder Patient vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mit einem systemischen Kortikosteroid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).</li> <li>• Die Leberfunktion sollte nach der Infusion mindestens 3 Monate lang überwacht werden.</li> <li>• Risiken und Nutzen einer Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion bei einer vorbestehenden eingeschränkten Leberfunktion sollten sorgfältig gegen die Risiken einer Nichtbehandlung des Patienten abgewogen werden.</li> </ul> <p>Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT/Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichens des Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen.“</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:      „Erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN betragen, 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 &gt; 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen.</p> <p>Außerhalb klinischer Studien wurde ein Fall von Leberschädigung mit Onasemnogen-Abeparvovec gemeldet, nachdem der Patient die Behandlung mit Nusinersen fortsetzte sowie vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec AST- und ALT-Erhöhungen &gt; 3-fache ULN hatte. Der Patient erholte sich unter zusätzlicher Steroidtherapie.“</p> <p>Abschnitt 5.2 der Fachinformation      „Die Biodistribution wurde bei zwei Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von <math>1,1 \times 10^{14}</math> vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, Pankreas, im Leistenlymphknoten, in</p>	
--	--	--

	<p>den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.“</p> <p>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (präklinische Daten zur Sicherheit):          „Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden.“</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	
<p>Transiente Thrombozytopenie</p>	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b> Aufnahme in die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. Aufnahme in die Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage.</p> <p><b><u>Hinweise in der Fachinformation</u></b> Aussage in Abschnitt 4.4:          „In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf. Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.8:          „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 (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b> LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>

<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kardiale unerwünschte Ereignisse	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b></p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 2, und 4 der Packungsbeilage.</p> <p><b><u>Hinweise in der Fachinformation</u></b></p> <p>Aussage in Abschnitt 4.4:</p> <p>„Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.8:</p> <p>„Nach der Infusion von Onasemnogen-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 (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.2:</p> <p>„Die Biodistribution wurde bei zwei Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von 1,1 x 10<sup>14</sup> vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, Pankreas, im Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.3 (präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p>„Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden. In pivotalen dreimonatigen Toxikologiestudien an Mäusen waren die Hauptzielorgane</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b></p> <p>LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>

	<p>der Toxizität Herz und Leber. Die auf Onasemnogen-Abeparvovec bezogenen Befunde in den Herzventrikeln waren dosisbezogene Entzündung, Ödem und Fibrose. In den Atrien des Herzens wurden Entzündung, Thrombose, Myokarddegeneration/-nekrose und Fibroplasie beobachtet. Leberbefunde waren hepatozelluläre Hypertrophie, Aktivierung von Kupffer-Zellen und vereinzelte hepatozelluläre Nekrose. Eine Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NoAEL) wurde für Onasemnogen-Abeparvovec in der Maus nicht identifiziert, da in der niedrigsten Dosis (<math>1,5 \times 10^{14}</math> vg/kg) Entzündung/Ödem/Fibrose des Ventrikelmyokards und Entzündung des Vorhofs beobachtet wurden. Diese Dosis gilt als die maximal verträgliche Dosis und entspricht etwa dem 1,4-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec verbundene Mortalität war in der Mehrheit der Mäuse mit atrialer Thrombose assoziiert und wurde bei einer Dosis von <math>2,4 \times 10^{14}</math> vg/kg beobachtet. Die Mortalitätsursache bei den übrigen Tieren war unbestimmt, obwohl eine mikroskopische Degeneration/Regeneration in den Herzen dieser Tiere gefunden wurde.“</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine</p>	
<p>Anwendung in Patienten mit anti-AAV9-Antikörpertitern &gt; 1:50 und höheren benötigten Vektordosen</p>	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b></p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation.</p> <p><b><u>Hinweise in der Fachinformation</u></b></p> <p>Aussage in Abschnitt 4.2:</p> <p>„Bei Patienten, deren prätherapeutische AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen, sollte keine Dosisanpassung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.4:</p> <p>„Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von AntiAAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.8:</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b></p> <p>RG-001</p>

	<p>„In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen (siehe Abschnitt 4.4). Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt.</p> <p>In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf Anti-AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschließend einen erwarteten Anstieg der Anti-AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102.400 und bis zu mehr als 1:819.200.</p> <p>Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschließlich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein.</p> <p>Kein mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.“</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	
Entzündung von Zellen in dorsalen Wurzelganglien	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b> Aufnahme in Abschnitt 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.3 (präklinische Daten zur Sicherheit): „In einer an jungen adulten nichtmenschlichen Primaten durchgeführten toxikologischen Studie führte die intrathekale Anwendung einer Einzeldosis von 3x10<sup>13</sup> vg/NMP (mediane Dosis 1,08x10<sup>13</sup> vg/kg) Onasemnogen-Abeparvovec in Trendelenburg-Lagerung ohne Kortikosteroidbehandlung zu einer minimalen bis</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p>

	<p>ausgeprägten Entzündung mit mononukleären Zellen (vorwiegend Lymphozyten) in einigen dorsalen Wurzelganglien von allen untersuchten Rückenmarksebenen, mit neuronaler Satellitose, neuronaler Nekrose oder einem vollständigen Neuronenverlust mit seltener Mineralisierung. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.“</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	<p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b> LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeiteffekt der Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b> Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b> Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b> LT-001, LT-002 und RG-001</p>
Off-Label Einsatz bei Patienten mit > 3 SMN2-Kopien und höheren benötigten Vektordosen	<p><b><u>Routinemaßnahmen</u></b> Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine</p>	<p><b><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></b> Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></b> RG-001</p>

Zusätzliche Anforderung

Der Zulassungsinhaber ist aufgefordert, in dem angegebenen Zeitrahmen, die Tabelle 3-30 angegebenen Maßnahmen umzusetzen.

Tabelle 3-30: Weitere Anforderung (PASS = post authorisation safety study)

Beschreibung	Zeitrahmen
<p>Nicht interventionelle Sicherheitsstudie nach Zulassung: Mit dem Ziel die Ergebnisse für Patienten mit SMA weiter zu charakterisieren und in Kontext zu setzen, inklusive durch Erfassung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von ZOLGENSMA, ist der Zulassungsinhaber aufgefordert, eine prospektive Beobachtungsstudie (Register) AVSS-101-RG001 durchzuführen und die Ergebnisse der Zulassungsbehörde zu berichten.</p>	<p>Jährlicher Bericht der Zwischenergebnisse im Rahmen des PBRER (periodic benefit-risk evaluation report).</p> <p>Finale Ergebnisse: 2038</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Informationen zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wurden der Fachinformation von ZOLGENSMA entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP bzw. CHMP AR<sup>20</sup> zu ZOLGENSMA.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL:

---

<sup>20</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report

- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): European Public Assessment Report (EPAR) zu ZOLGENSMA. [Zugriff: 28.05,2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  3. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. (2020): Handlungsempfehlungen zur Genterapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogen Abeparvovec - AVXS-101 [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. (Handlungsempfehlungen zur Genterapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.).Der Nervenarzt;
  4. European Medicines Agency (EMA) (2020): Summary of risk management plan for ZOLGENSMA (Onasemnogene abeparvovec). [Zugriff: 28.05.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf AAV9-Antikörper	„Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen.“ (Abschnitt 4.4, S. 6)	Ja
2	Monitoring der Leberwerte	„Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT /Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichens des Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen“ (Abschnitt 4.4, S. 7)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Thrombozytenzählung	„Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.“ (Abschnitt 4.4, S. 7)	Ja
4	Test der Troponin-I-Werte	„[...] sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen.“ (Abschnitt 4.4, S. 7)	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für ZOLGENSMA<sup>®</sup> ist April 2020 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Tests zum Monitoring der Leberwerte (2) sind bereits über die GOP 32069 (GOT bzw. AST), GOP 32070 (GPT bzw. ALT) sowie GOP 32058 (Bilirubin gesamt) über den EBM-Katalog abrechenbar [2]. Auch die Thrombozytenzählung (3) ist bereits vom EBM-Katalog abgedeckt, über die GOP 32037. Diese Leistungen sind auch bei den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 abgebildet.

Sowohl der Test auf AAV9-Antikörper (1) bei Patienten vor der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> als auch die Beobachtung der Troponin-I-Werte (4) sind zwingend erforderliche Leistungen aus Tabelle 3-11, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [2].

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) besteht unter anderem aus einem AAV9-Kapsid, welches eine Immunreaktion im Körper des Patienten nach sich zieht. Bei bereits vorhandenen Antikörpern auf AAV9 besteht das Risiko, dass das Kapsid angegriffen wird und die Therapie mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt wird. Bisher wurden

daher alle Studienteilnehmer vor der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet und Patienten mit Antikörper-Titern von > 1:50 wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist somit unklar, ob bereits vor der Infusion bestehende AAV9-Antikörpertiter von > 1:50 ein Risiko für Patienten bei der Behandlung mit ZOLGENSMA<sup>®</sup> darstellen. Aus diesem Grund sollten Patienten laut Fachinformation vorab auf AAV9-Antikörper getestet werden [1]. Für den AAV9-Antikörpertest gibt es bisher keine GOP im EBM. Da der Test vor der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> erforderlich ist, wird AveXis den Test kostenlos zur Verfügung stellen.

Des Weiteren sollten laut Fachinformation die Troponin-I-Werte nach der Infusion überwacht werden [1]. Grund hierfür ist, dass nach der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> vorübergehend ein geringfügiger Anstieg der Troponin-I-Werte beobachtet wurde. Da die Auswirkungen hiervon unbekannt sind, sollten die Troponin-I-Werte mindestens für 3 Monate und bis zum Erreichen des normalen Levels weiter beobachtet werden. Die Testung der Troponin-I-Werte kann nach aktuellem EBM-Katalog bei akutem koronarem Syndrom über die GOP 32150 abgerechnet werden [2]. Da es sich jedoch bei dem Monitoring im Rahmen der Therapie von SMA Typ 1 nicht um ein akutes koronares Syndrom handelt, kann diese GOP nach der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> streng genommen nicht angesetzt werden.

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

Es wurde die Version des 2. Quartals für 2020 des EBM-Katalogs verwendet [2].

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

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

Der AAV9-Test auf Antikörper wird einmalig vor der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> durchgeführt. Es handelt sich um einen Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Der Test ist Voraussetzung für eine Therapie mit Onasemnogen-Abepravovec (ZOLGENSMA<sup>®</sup>) und wird vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt, so dass der GKV keine zusätzlichen Kosten entstehen.

Die Beobachtung der Troponin-I-Werte wird für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Infusion empfohlen. In der Praxis wird eine monatliche Überprüfung angenommen, sodass sich insgesamt 3 Prüfungen ergeben. Der Prozess der Messung der Troponin-I-Werte ist vergleichbar mit dem der bestehenden GOP 32150 im EBM (Immunologischer Nachweis von Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger bei akutem koronarem Syndrom (ACS), ggf. einschl. apparativer quantitativer Auswertung). Der Test ist bisher jedoch ausschließlich bei akutem koronarem Syndrom vorgesehen, sodass diese Abrechnungsziffer hier keine Anwendung finden kann und in Abschnitt 3.3.4 nur behelfsweise zur Abschätzung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen wurde.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AveXis (2020): Fachinformation zu Onasemnogen-Abeparvovec (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: April 2020). [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (2. Quartal 2020). [Zugriff: 20.04.2020]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2020.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2020.pdf).