

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)*

Novartis Gene Therapies EU Ltd.

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304 .....	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-13: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre .....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-15: Kosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre .....	33
Tabelle 1-16: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation).....	35
Tabelle 1-17: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion .....	36

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHOP INTEND	<i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-DRG	<i>German Diagnosis Related Groups</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival Motor Neuron</i>
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	<i>Upper Level of Normal</i> (Obere Grenze des Normwerts)
vg	Vektorgenom(e)
WHO	<i>World Health Organization</i>

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Gene Therapies EU Limited
<b>Anschrift:</b>	Theresienhöhe 28 c/o Regus 80399 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Gene Therapies EU Limited
<b>Anschrift:</b>	Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Onasemnogen-Abeparvovec</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>ZOLGENSMA®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>M09AX09</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>45150</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>15995448, 15995454, 15995460, 15995477, 15995508, 15995514, 15995543, 15995566, 15995572, 15995419, 15995425, 15995431, 16204727, 16204733, 16204756, 16204762, 16204779, 16204785, 16204791, 16204816, 16204822, 16204839, 16514273, 16514296, 16514310, 16514327, 16514333, 16514385, 16514391, 16514422, 16514439, 16514445, 16514451, 16514468, 16514474, 16514480, 16514497</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>G12.0 G12.1</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I75613 G12.0   Hoffmann-Werdnig-Krankheit I3473 G12.0   Infantile spinale Muskelatrophie Typ I I3474 G12.0   Muskelatrophie Typ I I83147 G12.0   Muskuläre Werdnig-Hoffmann-Atrophie I119808 G12.0   Proximale spinale Muskelatrophie Typ I I24180 G12.0   Werdnig-Hoffmann-Syndrom I99586 G12.1   Hereditäre spinale Muskelatrophie a.n.k. I85612 G12.1   Juvenile Form der spinalen Muskelatrophie (Typ III) I85613 G12.1   Kindheitsform der spinalen Muskelatrophie (Typ II)</b>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>I75608</b>  G12.1   Kugelberg-Welander-Krankheit <b>I3475</b>  G12.1   Kugelberg-Welander-Syndrom <b>I125148</b>  G12.1   Proximale spinale Muskelatrophie <b>I130437</b>  G12.1   Proximale spinale Muskelatrophie Typ II <b>I120036</b>  G12.1   Proximale spinale Muskelatrophie Typ III <b>I3477</b>  G12.1   Spinale juvenile Muskelatrophie <b>I79508</b>  G12.1   Welander-Syndrom
--	--

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>„Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder</li> <li>- Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.“</li> </ul>	18. Mai 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens sowie symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen
	Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Am 25.11.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA unter der Vorgangsnummer 2020-B-270 statt. Für die Anwendung von Onasemnogen-Abepravovec bei Patienten mit 5q13-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Deletion des SMN1-Gens

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(*Survival Motor Neuron – SMN*) und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens (zugelassenes Anwendungsgebiet) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens sowie symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ I und II mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen

- Symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ III mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis 3 Kopien des *SMN2*-Gens

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA. Novartis Gene Therapies folgt der Festlegung des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec wurden in mehreren Studien gezeigt. Für symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 liegen die Ergebnisse der abgeschlossenen Phase-I-Studie CL-101 sowie der abgeschlossenen Phase-III-Studien CL-303 und CL-302 vor. Die Teilnehmer der Studie CL-101 konnten in die Langzeitbeobachtung LT-001 übergehen. Insgesamt sind 13 Patienten (davon 10 Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung, Kohorte 2) in die Langzeitbeobachtung aufgenommen worden. Diese Patienten wurden bereits bis zu 6,2 Jahre nachbeobachtet (Spanne: 4,6 – 6,2 Jahre, n = 13). Des Weiteren werden die Teilnehmer der Phase-III-Studien in die Langzeitbeobachtung LT-002 aufgenommen und dort bis zu 15 Jahre nach Gentherapie nachbeobachtet (es liegen noch keine Daten vor).

Präsymptomatische Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien<sup>1</sup> wurden in der Phase-III-Studie CL-304 untersucht. In die Studie CL-304 wurden präsymptomatische Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien (Kohorte 1, n = 14) und 3 *SMN2*-Kopien (Kohorte 2, n = 15) eingeschlossen. Die Studie ist für die Kohorte 1 bereits abgeschlossen (Studienende: Alter 18 Monate; Datenbankschluss: 29. Januar 2021<sup>2</sup>). Für die Patienten der Kohorte 2 läuft die Studie noch (Studienende: Alter 24 Monate).

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie und damit die erste Therapie, die bei Patienten mit SMA das defekte *SMN1*-Gen ersetzt und damit an der direkten Krankheitsursache ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird als einmalige, intravenöse Infusion appliziert. Onasemnogen-Abeparvovec zeichnet sich durch eine schnelle *SMN*-Expression und damit einen schnellen Wirkeintritt aus. Bereits nach einem Monat steigt der CHOP-INTEND-Wert im Mittel um 5,9 (CL-302) bzw. 6,9 (CL-303) Punkte. Die Progression der SMA wird über eine dauerhafte, stabile *SMN*-Expression unterbunden.

---

<sup>1</sup> SMN = Survival of Motor Neuron, Beschreibung der Erkrankung s. Modul 3

<sup>2</sup> Die qualitätsgesicherten, finalen Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie CL-304 liegen noch nicht vor. Der Studienbericht wird für Juli 2021 erwartet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Onasemnogen-Abeparvovec zeigt eine dramatische Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs. In den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 sind zum Studienende insgesamt 2 Patienten verstorben und 1 Patient benötigte dauerhafte Beatmung somit zeigen insgesamt 63 der in alle drei Studien eingeschlossenen Patienten mit symptomatischen SMA Typ 1 ein ereignisfreies Überleben<sup>3</sup>. Die Patienten der Kohorte 2 der CL-101, die in die Langzeitbeobachtung LT-001 aufgenommen wurden (10 Patienten mit zulassungskonformer Anwendung) sind auch 4,6 – 5,6 Jahre nach Behandlung am Leben und frei von dauerhafter Beatmung. Im Verlauf der Nachbeobachtung gingen keine motorischen Meilensteine verloren und 2 Patienten haben neue motorische Meilensteine (per Video bestätigt) hinzugewonnen. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der LT-001 zum aktuellen Datenschnitt vom Juni 2020 sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Es liegen keine Studien vor, die Onasemnogen-Abeparvovec direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nusinersen bzw. BSC) vergleichen. Des Weiteren liegen keine RCT mit Onasemnogen-Abeparvovec vor. Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme bewertet. Im Rahmen der systematischen Recherche konnten die Nusinersen-Studien ENDEAR und CS3A, welche symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 untersuchten identifiziert werden. Außerdem die Langzeit-Follow-Up-Studie SHINE, in die Patienten der Studien ENDEAR und CS3A nach Studienende aufgenommen werden konnten. Die Patientenpopulationen der Studien sind vergleichbar mit den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien CL-303, CL-302 und CL-101. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter und dramatischer Vorteil<sup>4</sup> der mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten im ereignisfreien Überleben und den Einzelkomponenten Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung gegenüber den mit Nusinersen behandelten Patienten. Sowie statistisch signifikante Vorteile im Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle und freies Sitzen).

Des Weiteren konnte die Nusinersen-Studie NURTURE identifiziert werden, welche präsymptomatische Patienten einschließt. Auf einen Vergleich der Studien auf Basis von Zwischenergebnissen der Studie CL-304 mit Ergebnissen der Studie NURTURE wird aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten und einer notwendigen längeren Beobachtungsdauer bei z.B. der Erfassung von motorischen Meilensteinen verzichtet. Die

---

<sup>3</sup> Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder  $\geq 16$  Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

<sup>4</sup> Gerade bei einer Erkrankung wie SMA Typ 1, deren Therapiemöglichkeiten limitiert sind und die ohne Behandlung ausnahmslos zu einem frühen Tod der Patienten führt, ist der Beleg eines Zusatznutzens auf Basis von unkontrollierten Studien möglich, wenn der beobachtete Effekt ausreichend groß ist. In einer ersten Näherung wird vom IQWiG und G-BA vorgeschlagen, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“ heranzuziehen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zwischenergebnisse der Studie CL-304 werden ergänzend berichtet. Ein finaler klinischer Studienbericht mit einer Beobachtungsdauer der Patienten bis zu einem Alter von 18 Monaten der Kohorte 1 der Studie CL-304 liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung im Mai 2021 nicht vor.

Insgesamt zeigen die präsymptomatischen Patienten in der Studie CL-304 eine weitestgehend altersentsprechende Entwicklung (s. Tabelle 1-8). Die Ergebnisse bestätigen den höheren Nutzen einer frühzeitigen Therapie der SMA. Kein Patient ist verstorben oder benötigt dauerhafte Beatmung und kein Patient benötigte unterstützende Maßnahmen zur Beatmung oder Ernährung (Zeitpunkt Juni 2020).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11. Juni 2020 waren die Patienten der Kohorte 1, der Studie CL-304 im Mittel 16,99 Monate alt (Spanne: 12,2 – 24,5). Alle 14 Patienten (100 %) der Kohorte 1 erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 50$  Punkten und 13 Patienten (92,9 %) erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 58$  Punkten. Zwölf Patienten erreichten einen CHOP-INTEND-Wert von  $\geq 60$  Punkten. Es konnte unmittelbar nach Gentransfer ein rapider Anstieg der Werte beobachtet werden, im Mittel um  $8,7 (\pm 8,32)$  Punkte von Baseline zu Monat 2. Dieses Ergebnis korreliert gut mit der Beobachtung, dass die Patienten bereits einige motorische Meilensteine erreicht haben: 10/14 Patienten (71,4 %) erreichten den Meilenstein „Rollen von der Rückenlage auf die Seite“, 11/14 (78,6 %) „Unabhängiges Sitzen für  $\geq 30$  Sekunden“ und 7 Patienten (50,0 %) konnten mit Unterstützung gehen (Definition nach Bayley Scale Item #37). Vier von 14 Patienten (28,6 %) hatten bereits den Meilenstein freies Gehen (Definition nach Bayley Scale Item #43) erreicht.

Das Erreichen des Meilensteins „Unabhängiges Sitzen für  $\geq 30$  Sekunden“ ist in der Studie CL-304 der primäre Endpunkt für Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien. Der motorische Meilenstein „freies Sitzen“ wird bei gesunden Kindern bis zu einem Alter von 9,2 Monaten erreicht, 10 Kinder der Kohorte 1 haben diesen Meilenstein in dem Zeitraum der normalen Entwicklung nach WHO erreicht. Fünf Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Stehen“ (Bayley Scale, Item #40) erreicht und 3 dieser Patienten waren beim Erreichen des Meilensteins in einem Alter  $\leq 16,9$  Monate, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Vier Patienten haben den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) erreicht und 3 dieser Patienten waren in einem Alter  $\leq 17,6$  Monate beim Erreichen des Meilensteins (1 Patient war 18,8 Monate alt), was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Von den 10 Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts den Meilenstein „freies Gehen“ nicht erreicht hatten, waren 7 Patienten (Spanne: 8,8 – 12,9 Monate) jünger als 17,6 Monate, das 99. Perzentil für die Entwicklung dieses Meilensteins.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 11. Juni 2020 waren die Patienten in Kohorte 2 im Mittel 17,17 Monate alt (Spanne: 11,8 – 22,3) und wurden im Median 14,5 Monate in der Studie beobachtet. Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien in der Studie CL-304, die mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2 entwickeln, ist freies Stehen für mind. 3 Sekunden bis zu einem Alter von 24 Monaten der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Acht von 15 Patienten (53,3 %) haben den Endpunkt zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 bereits erreicht. Alle 8

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die den Meilenstein „Stehen ohne Unterstützung“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter  $\leq 16,9$  Monate (Spanne: 9,5 – 15,4 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die übrigen 7 Kinder in Kohorte 2 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 16,9 Monate (Spanne: 3,3 – 16,4 Monate). Für 6 der Patienten wurde der motorische Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale (Item #43) per Video bestätigt. Alle 6 Patienten, die den Meilenstein „Freies Gehen“ erreicht haben, haben diesen Meilenstein in einem Alter  $\leq 17,6$  Monate (Spanne: 12,1 – 15,1 Monate) erreicht, was in der natürlichen Entwicklung dem 99. Perzentil für diesen Endpunkt entspricht. Die 9 Patienten, die den motorischen Meilenstein „Freies Gehen“ nach Bayley Scale nicht erreichten, waren zum Zeitpunkt der letzten Visite vor dem Datenschnitt  $< 17,6$  Monate alt (Spanne: 3,3 – 16,4).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CL-303, CL-302 und CL-101 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt	CL-303 <sup>d</sup> +CL-302 <sup>d</sup> + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
<b>Mortalität</b>				
<b>Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt<sup>a</sup>)</b>				
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n/N (%)	3/66 (4,5 %) 63 von 66 Kindern (95,5 %) ohne Ereignis	49/101 (48,5 %) 52 von 101 Kindern (52,5 %) ohne Ereignis	HR = 0,08 95 % KI: [0,02 – 0,26] 99 % KI: [0,02 – 0,37] p-Wert < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>  (dramatischer Effekt*)
<b>Gesamtmortalität (Todesfälle)</b>				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	2/66 (3,0 %)  64 von 66 Kindern (97,0 %) ohne Ereignis	22/101 (21,8 %)  79 von 101 Kindern (78,2 %) ohne Ereignis	HR = 0,14 95 % KI: [0,03 – 0,62] 99 % KI: [0,02 – 0,97] p-Wert < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>  (dramatischer Effekt*)
<b>Morbidität</b>				
<b>Dauerhafte Beatmung</b>				
Patienten mit Ereignis, n/N (%)	1/66 (1,5 %)  65 von 66 Kindern (98,5 %) ohne Ereignis	28/101 (27,7 %)  73 von 101 Kindern (72,3 %) ohne Ereignis	HR = 0,05 95 % KI: [0,01 – 0,34] 99 % KI: [0,00 – 0,63] p-Wert < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>  (dramatischer Effekt*)
<b>Erreichen von motorischen Meilensteinen<sup>b</sup></b>				
Kopfkontrolle n/N (%)	CL-101+CL- 303+CL-302:	ENDEAR/SHINE: 6/17 (35,3 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE:	<b>Nicht- quantifizier-</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CL-303 <sup>d</sup> +CL-302 <sup>d</sup> + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
(Zeitpunkt 24 Monate)	Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle liegt für Patienten der CL-101 nicht vor.  CL-303+CL-302: 41/52 (78,8 %)		RR = 2,23 95 % KI: [1,16 – 4,32] 99 % KI: [0,94 – 5,31] p-Wert = 0,0009	<b>barer Zusatznutzen</b>
Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL-303+CL-302: 35/66 (53,0 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-101+CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,25 95 % KI: [0,93 – 5,47] 99 % KI: [0,70 – 7,23] p-Wert = 0,0308	
Sensitivitätsanalyse: Freies Sitzen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 29/54 (53,7 %)	ENDEAR/SHINE: 4/17 (23,5 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,28 95 % KI: [0,94 – 5,57] 99 % KI: [0,71 – 7,37] p-Wert = 0,0308	
Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-101+CL-303+CL-302: 4/66 (6,1 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-101+CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 2,42 95 % KI: [0,14 – 42,86] 99 % KI: [0,06 – 105,78] p-Wert = 0,3011	
Sensitivitätsanalyse: Freies Gehen n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate)	CL-303+CL-302: 2/54 (3,7 %)	ENDEAR/SHINE: 0/17 (0 %)	CL-303+CL-302 vs. ENDEAR/SHINE: RR = 1,64 95 % KI: [0,08 – 32,52] 99 % KI: [0,03 – 83,19] p-Wert = 0,4242	
<b>CHOP INTEND (motorische Funktion)</b>				
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE) (Zeitpunkt 24 Monate)	30,7 (6,53)	16,8 (9,58)	Mittelwertdifferenz = 13,90 95 % KI: [8,24 – 19,56] 99 % KI: [6,46 – 21,34]	<b>Nicht- quantifizier- barer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlich- em Ausmaß</b>
CHOP INTEND Responder (definiert als Verbesserung um	63 (95,5 %)	56 (55,5 %)	RR = 1,72 95 % KI: [1,43 – 2,07] 99 % KI: [1,35 – 2,19] p-Wert < 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CL-303 <sup>d</sup> +CL-302 <sup>d</sup> + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
mindestens 4 Punkte), n/N (%) (Zeitpunkt 24 Monate <sup>e</sup> )				
<b>Hospitalisierungen</b>				
Annualisierte Hospitalisierungsrate, Mittelwert	1,41	2,10	Rate Ratio = 0,67 95 % KI: [0,56 – 0,81] 99 % KI: [0,52 – 0,86]	<b>Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen</b>
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>				
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n/N (%)	66/67 (98,5 %)	97/100 (97,0 %)	RR = 1,02 95 % KI: [0,97 – 1,06] 99 % KI: [0,96 – 1,08] p-Wert = 0,5335	<b>Kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n/N (%)	39/67 (58,2 %)	77/100 (77,0 %)	RR = 0,76 95 % KI: [0,60 – 0,95] 99 % KI: [0,56 – 1,02] p-Wert = 0,0100	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Nicht zutreffend. Bei einer Einmaltherapie wie Onasemnogen- Abeprarvovec ist nach erfolgreicher Infusion ein Abbruch der Therapie nicht möglich.			-
<p>Anmerkung:</p> <p>*Sogenannter „dramatischer Effekt“ entsprechend einer ersten Näherung vom IQWiG und G-BA, „ein Unterschied von mindestens einem Faktor 5 bis 10; d. h., der relative Effekt, z. B. die Hazard Ratio, liegt unterhalb von 0,2 bis 0,1“.</p> <p>**Die aggregierten IPD wurden für Nusinersen-behandelte Patienten aus den Kaplan-Meier-Kurven digitalisiert.</p> <p><sup>a</sup>Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder <math>\geq 16</math> Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.</p> <p><sup>b</sup>Für Studien mit Onasemnogen-Abeprarvovec wurde die Definition nach Bayley Scale für motorische Meilensteine herangezogen und für die Studie ENDEAR/SHINE sind die motorischen Meilensteine mittels der Subskala 2 des HINE definiert.</p> <p><sup>c</sup>Für die Studie CL-101 liegen keine Angaben über den Zeitpunkt des Erreichens der Kopfkontrolle vor, da die Bayley Scale erst zu einem späteren Zeitpunkt erfasst wurde.</p> <p><sup>d</sup>Für Patienten der CL-303 und CL-302 Studien liegen keine Daten zum Zeitpunkt 24 Monate in der Studie vor. Die Ergebnisse zum Studienende (Alter 18 Monate) wurden auf den Zeitpunkt 24 Monate fortgeschrieben.</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CL-303 <sup>d</sup> +CL-302 <sup>d</sup> + CL-101 ITT: N = 66 Safety: N = 67	ENDEAR/SHINE +CS3A/SHINE** ITT: N = 101 Safety: N = 100	ITC der gepoolten Ergebnisse CL- 303+CL-302+CL-101 versus ENDEAR/SHINE(+CS 3A/SHINE)	Zusatznutzen
ITC = Indirekter Vergleich ( <i>indirect treatment comparison</i> ), KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, SE = standard error (Standardfehler)				

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie LT-001 und der laufenden Phase-III-Studie CL-304

Studie		LT-001	CL-304	
Endpunkt	Datenschnitt	11. Juni 2020		
N		10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
<b>Tod oder dauerhafte Beatmung (kombinierter Überlebensendpunkt<sup>5</sup>)</b>				
Patienten <u>mit</u> Ereignis (Tod oder dauerhafte Beatmung), n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
<b>Gesamtmortalität (Todesfälle)</b>				
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
<b>Morbidität</b>				
<b>Dauerhafte Beatmung</b>				
Patienten <u>mit</u> Ereignis, n (%)		0/10 (0 %)	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)
<b>Motorische Meilensteine</b>				
Kopfkontrolle, n (%)	Kein Verlust von motorischen Meilensteinen wurde berichtet. 2 Patienten erreichten zusätzlich den Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ (per Video bestätigt)	10/10 <sup>a</sup> (100 %)	10/10 <sup>b</sup> (100 %)	
Rollen, n (%)		10 (71,4 %)	13 (86,7 %)	
Freies Sitzen ≥ 10 Sekunden (WHO), n (%)		11 (78,6 %)	13 (86,7 %)	
Freies Sitzen ≥ 30 Sekunden, #26 Bayley Scale, n (%)		11 (78,6 %)	13 (86,7 %)	
Krabbeln (Bayley), n (%)		6 (42,9 %)	11 (73,3 %)	
Krabbeln (WHO), n (%)		7 (50,0 %)	10 (66,7 %)	
Stehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)		9 (64,3 %)	13 (86,7 %)	
Stehen mit Unterstützung (WHO), n (%)		7 (50,0 %)	12 (80,0 %)	
Freies Stehen (Bayley), n (%)		5 (35,7%)	8 (53,3 %)	

<sup>5</sup> Definiert als Zeit bis zum (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung. Dauerhafte Beatmung war in diesem Kontext definiert als die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder ≥ 16 Stunden respiratorischer Unterstützung pro Tag (inklusive nicht-invasiver Beatmung) über einen Zeitraum von mindestens 14 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie Endpunkt Datenschnitt N	LT-001	CL-304	
	11. Juni 2020		
	10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
Freies Stehen (WHO), n (%)		4 (28,6 %)	8 (53,3 %)
Gehen mit Unterstützung (Bayley), n (%)		7 (50,0 %)	8 (53,3 %)
Gehen mit Unterstützung (WHO), n (%)		6 (42,9 %)	8 (53,3 %)
Freies Gehen (Bayley), n (%)		4 (28,6 %)	6 (40,0 %)
Freies Gehen (WHO), n (%)		5 (35,7 %)	7 (46,7 %)
<b>CHOP INTEND (motorische Funktion)</b>			
Absolute Veränderung über die Studie, Mittelwert (SE)	- <sup>c</sup>	<u>Angaben für Kohorte 1<sup>d</sup>:</u> Mittlere Verbesserung nach 6 Monaten (85,7 % der Patienten): 14,8 (±8,08)	
Patienten mit Erreichen der Schwellenwerte: • 50 Punkte • 58 Punkte • 60 Punkte	- <sup>c</sup>	<u>Angaben für Kohorte 1<sup>d</sup>:</u> • 14/14 (100 %) • 13/14 (92,9 %) • 12/14 (85,7 %) <sup>6</sup>	
<b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, n (%)	7/10 <sup>e</sup> (70,0 %)	30/30 <sup>f</sup> (100 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)		7 (23,3 %)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3), n (%)		6 (20,0 %)	
k. A. = keine Angabe <sup>a</sup> Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 4 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht. <sup>b</sup> Patienten, die den Meilenstein während der Studie erreicht haben, 5 Kinder hatten den Meilenstein bereits zum Screening-Zeitpunkt erreicht. <sup>c</sup> Bei der Studie LT-001 handelt es sich um eine Langzeit-Sicherheitsstudie, die Beurteilung der Wirksamkeit ist beschränkt auf die Bewertung neuer motorischer Meilensteine. Meilensteine, die in der Studie CL-101 noch nicht erreicht worden waren, müssen per Video bestätigt werden. <sup>d</sup> Der CHOP INTEND wurde in CL-304 nur in Kohorte 2 erhoben. <sup>e</sup> In der LT-001 wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Gentherapie, Erhöhungen von Leberenzymen, Auftreten von Malignitäten oder hämatologischen Erkrankungen, neurologische oder			

<sup>6</sup> Bei Patienten mit Werten von  $\geq 58$  Punkten an drei aufeinanderfolgenden Messpunkten, wird an folgenden Visiten der CHOP INTEND nicht mehr erfasst. Ein Patient hat dieses Kriterium mit Punkten von 59, 58 und 58 Punkten erreicht, so dass dieser einen Wert von  $\geq 60$  nach Umsetzung des Studienprotokolls nicht mehr erreichen kann.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Endpunkt	Datenschnitt	LT-001	CL-304	
			11. Juni 2020		
			10 (Zulassungs- konforme Dosierung; Kohorte 2)	14 (2 SMN2 Kopien; Kohorte 1)	15 (3 SMN2- Kopien; Kohorte 2)
autoimmune Neuerkrankungen oder Exazerbationen von existierenden neurologischen oder autoimmunen Erkrankungen) dokumentiert.					
†Bezogen auf die gesamte Studienpopulation (N=30; Kohorte 1 und 2 zusammengefasst, sowie ein Patient mit 4 SMN2-Kopien)					

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

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

### Mortalität

SMA Typ 1 ist eine sehr seltene schwerwiegende Erkrankung und die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen. Ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe kann das Überleben

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nur durch intensive Beatmungsmaßnahmen verlängert werden. Das ereignisfreie Überleben (Überleben ohne dauerhafte Beatmung) in einem Alter von 14 Monaten war einer der koprimary Endpunkte der Studie CL-303. In der Studie CL-303 waren insgesamt 90,9 % (20 von 22 Patienten) in einem Alter von 14 Monaten und darüber hinaus bis zu einem Alter von 18 Monaten noch am Leben und ohne dauerhafte Beatmung. In der Studie CL-302 verstarb ein Patient im Alter von 6,9 Monaten. Zum Studienende lebten 31 Patienten (ITT-Population) und waren frei von dauerhafter Beatmung. In der Studie CL-101 überlebten alle Patienten (Kohorte 1 und bewertungsrelevante Kohorte 2) bis zu einem Alter von 18 Monaten und auch am Studienende (24 Monate nach Gentransfer) waren alle Patienten am Leben und ohne dauerhafte Beatmung.

Im indirekten Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen zeigt sich im ereignisfreien Überleben, trotz einer möglichen Verzerrung zu Ungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec (der Endpunkt ist in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 aufgrund strengerer Kriterien früher erreicht, s. Modul 4), ein Effekt in einer Größenordnung, dass er nicht mehr allein durch Störgrößen zu erklären ist (sogenannter „dramatischer Effekt“). In der Behandlungsgruppe mit Onasemnogen-Abeparvovec sind statistisch signifikant weniger Patienten verstorben oder dauerhaft beatmet als in der Behandlungsgruppe mit Nusinersen (HR = 0,08 [95 % KI: 0,02 – 0,26; 99 % KI: 0,02 – 0,37]). Der Effekt liegt mit einem Hazard Ratio von < 0,2 in einer Größenordnung eines dramatischen Effekts. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit war auf Grund zu weniger Ereignisse in den Studien CL-303, CL-302, CL-101 und der Studie CS3A/SHINE nicht erreicht. In der Studie ENDEAR/SHINE liegt das mediane ereignisfreie Überleben bei 75,0 (95 % KI: 36,3 – n.a.) Wochen für Patienten, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt werden. In den beiden Komponenten Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, der ebenfalls im Bereich eines dramatischen Effektes liegt (Gesamtmortalität: HR = 0,14 [95 % KI: 0,03 – 0,62; 99 % KI: 0,02 – 0,97]; Dauerhafte Beatmung: HR = 0,05 [95 % KI: 0,01 – 0,34; 99 % KI: 0,00 – 0,63]). Das Ereignis dauerhafte Beatmung steht bei der SMA Typ 1 mit dem Tod auf einer vergleichbaren Stufe. Dauerhafte Beatmung stellt eine große Belastung für Patienten und die betroffenen Familien dar, gerade dann, wenn invasive Maßnahmen erforderlich werden. Es ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Beatmung auf Wunsch der Patienten/Familien nur dann erfolgt, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht, d. h. dann, wenn der Verzicht auf diese Maßnahmen ein unmittelbares Sterberisiko darstellt.

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

### **Morbidität**

Neben dem erheblichen Überlebensvorteil wurde in CL-303, CL-302 und CL-101 auch in Bezug auf die Morbidität eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt. Dies äußert sich maßgeblich in der motorischen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Funktion (Erreichen von motorischen Meilensteinen, CHOP INTEND). Im Verlauf der Erkrankung gehen die Motoneuronen irreversibel verloren, eine Umkehr des deterministischen Verlaufs gibt es nicht. Für das Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, freies Sitzen, freies Gehen) sind Ergebnisse der Behandlungsgruppe, die in ENDEAR und SHINE mit Nusinersen behandelt wurden, publiziert. Außerdem sind Ergebnisse zur Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes und CHOP-INTEND-Responder (Veränderung von  $\geq 4$  Punkten) für die Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE publiziert.

Der indirekte Vergleich zeigt für die Zeitpunkte 18 und 24 Monate einen statistisch signifikanten Vorteil im Erreichen des motorischen Meilensteins „freies Sitzen“ (18 Monate: RR = 1,77, p-Wert = 0,0387; 24 Monate: RR = 2,25, p-Wert = 0,0308). Für das Erreichen der Kopfkontrolle zeigt sich im indirekten Vergleich der gepoolten Studien (CL-303 und CL-302; Zeitpunkt des Erreichens liegt für die Studie CL-101 nicht vor) ein signifikanter Vorteil für Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden zu allen Messzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate). Insgesamt hatten zum Zeitpunkt 24 Monate 4 Patienten mit Onasemnogen-Abeparvovec laufen gelernt, wohingegen kein Patient unter Nusinersen (ENDEAR/SHINE) laufen gelernt hatte.

Diese beträchtliche Verbesserung in dem Erreichen motorischer Meilensteine zeigt sich auch für die Veränderung des CHOP-INTEND-Wertes zu Baseline. Es zeigt sich eine Mittelwertdifferenz zugunsten von Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden (24 Monate: Mittelwertdifferenz = 13,90; 95 % KI: 8,24 – 19,56; 99 % KI: 6,46 – 21,34). Diese positive Mittelwertdifferenz des CHOP-INTEND-Wertes von Baseline zeigt sich zu allen Zeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate). Insgesamt haben in den Studien CL-303 und CL-101 alle Patienten eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes um mindestens 4 Punkte erreicht. In der Studie CL-302 haben diese Verbesserung 90,6 % der Patienten erreicht. Wohingegen in den Studien ENDEAR/SHINE und CS3A/SHINE dies zu 24 Monaten nur 55,5 % der Patienten erreicht hatten (RR = 1,72, p-Wert < 0,0001).

Eine durch die Erkrankung bedingte mangelnde motorische Entwicklung und das damit fehlende Erreichen motorischer Meilensteine, wie freies Sitzen, stellen für die Patienten schwerwiegende Symptome dar. Somit ist eine Verbesserung insbesondere im Erreichen motorischer Meilensteine als deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen zu werten.

Der Vorteil einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung unter Nusinersen im Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle und freies Sitzen) sowie eine Verbesserung des CHOP-INTEND-Wertes stellen eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Auf Grund der bestehenden Limitationen eines indirekten Vergleichs einzelner Studienarme wird der Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität als **nicht quantifizierbar mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** eingestuft.

Weitere Endpunkte in der Kategorie Morbidität (z.B. Gedeihfähigkeit, Ernährungsunterstützung, Bayley Scale) konnten im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden, da

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

keine Ergebnisse für vergleichbare Nusinersen-Patienten publiziert sind. Jedoch zeigt Onasemnogen-Abeparvovec auch in diesen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität eine sehr gute Wirksamkeit. Auch in der Studie CL-304 benötigte keiner der präsymptomatischen Patienten zum Datenschnitt Juni 2020 eine Ernährungsunterstützung und zeigten eine Verbesserung der Grob- und Feinmotorik nach Bayley Scale.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Patienten, die in den Studien CL-303, CL-302 und CL-101 untersucht wurden, sind in einem Alter von < 8,0 Monaten (s. Modul 4) in die Studie eingeschlossen worden. Ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser jungen Patienten liegt nicht vor.

Die beträchtlichen Verbesserungen in Bezug auf die motorischen Fähigkeiten, die Reduktion unterstützender Maßnahmen bei Ernährung, sowie die Vermeidung dauerhafter Beatmung (s. Modul 4) und der Erhalt oder das Erlernen selbstständigen Schluckens und ein Erlangen von Sprachfähigkeit stellen jedoch Faktoren dar, die einen maßgeblichen positiven Einfluss auf die Qualität des alltäglichen Lebens haben.

**Sicherheit/Verträglichkeit**

Die Patienten der Studie LT-001 wurden bereits bis zu 6,2 Jahre (Spanne: 4,6 – 6,2 Jahre, zum Datenschnitt Juni 2020) nachbeobachtet und zeigten keine neuen Sicherheitssignale. Insgesamt entsprechen die häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dem klinischen Bild an Symptomen, die bei Patienten mit SMA Typ 1 erwartet werden.

Im indirekten Vergleich zeigt sich für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden und die Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden, vergleichbare Raten an unerwünschten Ereignissen. Es war bei jedem Patienten der Studien CL-303 und CL-101 mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten und in der Studie CL-302 sind bei 32 von 33 behandelten Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. In den für den Vergleich herangezogenen Nusinersen-Studien sind in der Studie ENDEAR bei 96,2 % (77/80) und in der Studie CS3A bei 100 % (20/20) der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Im indirekten Vergleich wurde ein RR von 1,02 (p-Wert = 0,5335) berechnet und damit kein relevanter Unterschied gezeigt. Die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten wurden bis zu 24 Monate (Median in CL-101 24,4 Monate) bzw. bis zu einem Alter von 18 Monaten (Median in CL-303: 14,75 Monate; Median in CL-302 14,70 Monate) nachbeobachtet, die Nusinersen behandelten Patienten der Studie ENDEAR jedoch nur bis zu 9 Monate. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit zuungunsten von Onasemnogen-Abeparvovec verzerrt. Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits Symptome ihrer schwerwiegenden Erkrankung auf. Dementsprechend werden hohe Raten nicht nur an unerwünschten Ereignissen allgemein, sondern auch schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erwartet.

In den weiteren unerwünschten Ereignissen zeigen sich kaum Unterschiede zwischen den Onasemnogen-Abeparvovec behandelten Patienten und den Nusinersen behandelten Patienten. Im indirekten Vergleich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen trat

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei signifikant mehr Nusinersen-behandelten Patienten ein Ereignis auf als bei Onasemnogen-Abeparvovec-behandelten Patienten (RR = 0,76, p = 0,0100).

In den klinischen Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec waren Erhöhungen der Lebertransaminasen insgesamt sehr häufig. In der Studie CL-101 wurden insgesamt bei 3 Patienten (25,0 %) der Kohorte 2 Ereignisse beobachtet, die als behandlungsassoziiert eingestuft wurden. Bei allen diesen Ereignissen handelt es sich um Anstiege der Transaminasen (ALT und AST<sup>7</sup>), die in einem Fall als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden (CTCAE<sup>8</sup> Grad 4). Keines dieser Ereignisse ging mit klinischen Symptomen oder einem relevanten Anstieg des Bilirubin-Wertes einher. Alle Ereignisse waren nach Prednisolon-Behandlung vollständig reversibel. In CL-303 hatten 7 Patienten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberfunktion, für die ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde: Erhöhung der Lebertransaminasen, der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotransferase, der Leberfunktion und/oder der hepatischen Enzyme. Kein Ereignis erfüllte die Kriterien für Hy's Law. Ein Patient wies Erhöhungen der Transaminasespiegel auf ein > 20-faches des Normwerts auf, auch diese Erhöhung ging nicht mit einem erhöhten Bilirubinspiegel einher und war durch Behandlung mit Prednisolon vollständig reversibel. Bei den Patienten in der Studie CL-303 wurde eine temporäre Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (ca. 1 Woche nach der Behandlung), die ohne Intervention nach ca. 2 Wochen wieder zu Normwerten bzw. zu Werten vor Behandlung zurückgekehrt war. Kein Patient wies klinische Symptome, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert werden können, auf, wie z. B. Hämatome, Blutungen oder Petechien. In der Studie CL-302 trat bei einem Patienten eine Thrombozytopenie auf. Wie auch in den Studien CL-303 und CL-101 trat häufig eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (27,3 %) und der Aspartataminotransferase (24,2 %) auf.

Diese bekannten und reversiblen Nebenwirkungen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec werden auch in den Ergebnissen des indirekten Vergleichs abgebildet und stellen somit einen potenziellen Nachteil der Behandlung dar. Die erhöhten Leberenzyme waren jedoch mit Prednisolon beherrschbar und ohne dauerhafte Folgen. Asymptomatische Thrombozytopenien normalisierten sich ohne Intervention. Insgesamt führen diese Ereignisse nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec und es überwiegt der langfristige positive Nutzen der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec. Auf der anderen Seite handelt es sich bei der Nusinersen-Behandlung um eine chronische, invasive Therapie bei der alle 4 Monate eine erneute intrathekale Verabreichung teils unter laufender Bildgebung mittels Lumbalpunktion von Nusinersen notwendig ist. Die Patienten werden bei der Behandlung sediert, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert ist. Die Behandlung mit Nusinersen ist mit wiederkehrenden Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Faktoren werden nicht unter den unerwünschten Ereignissen erfasst, jedoch stellen diese Ereignisse einen erheblichen Nachteil für die Behandlung mit Nusinersen im

---

<sup>7</sup> ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

<sup>8</sup> CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec dar. Dies spiegelt sich auch in einer erheblich höheren Rate an Hospitalisierungen unter der Behandlung von Nusinersen wider.

Die Aussagekraft der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert. Da im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Studien neben möglichen Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die ein Ereignis der Grunderkrankung darstellen und / oder eine Nebenwirkung darstellen können. Aus diesem Grund stufte das IQWiG die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) der RCT ENDEAR als nicht verwendbar ein. Auch der G-BA weist in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2017 auf eine eingeschränkte Aussagekraft der unerwünschten Ereignisse hin, da sowohl Symptome, als auch Nebenwirkungen erfasst werden. Insgesamt zeigt sich somit für den vorliegenden Vergleich der publizierten Ereignisraten kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur Behandlung mit Nusinersen.

**Zusammenfassung zur Beschreibung des Zusatznutzens**

Im Vergleich der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec und einer Behandlung mit Nusinersen zeigt sich für Patienten mit SMA Typ 1 insgesamt ein sehr deutlicher Vorteil für die Onasemnogen-Abeparvovec-Behandlung. Besonders deutlich wird dies im Vergleich des ereignisfreien Überlebens (Abwesenheit von Tod oder dauerhafter Beatmung und den Teilkomponenten, Gesamtmortalität und dauerhafte Beatmung) wo sich ein dramatischer Vorteil für die Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt wurden gegenüber den Nusinersen behandelten Patienten zeigt. Auch in den weiteren Endpunkten zur motorischen Funktion (Erreichen motorischer Meilensteine, CHOP INTEND) zeigt sich eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der Behandlung mit Nusinersen.

Wenn ein „dramatischer Effekt“ vorliegt, wie in diesem Fall, kann solch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

**Fazit:** Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, der sich aus einer erheblichen Verlängerung der ereignisfreien Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt. Auch unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen besteht für Onasemnogen-Abeparvovec aufgrund dieser positiven Effekte ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen.

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

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

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

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 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. SMA Typ 1 ist nach der klassischen Einteilung dadurch definiert, dass die betroffenen Patienten niemals sitzen lernen. 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 vorherrschenden klinischen Anzeichen für SMA Typ 1 sind Muskelschwäche und -atrophie, die den gesamten Körper betreffen („floppy infants“). Die Schwäche ist meist symmetrisch und die unteren Extremitäten sind stärker betroffen als die oberen Extremitäten. 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. Als Konsequenz der Schwäche der Atemmuskulatur wird typischerweise eine paradoxe Atmung beobachtet (Zwerchfellatmung mit glockenähnlicher Thoraxverformung). 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, jedoch handelt es sich hierbei um eine heterogenere Patientengruppe, die auch SMA Typ 3, mit deutlich späterem Symptombeginn, entwickeln können. Das grundsätzliche Spektrum der Symptomatik von SMA Typ 2 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. Bei Patienten mit SMA Typ 3 treten die ersten Symptome erst in einem Alter von 1,5 bis 10 Jahren auf und die Patienten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erreichen den motorischen Meilenstein „freies Gehen“. Bei Patienten mit SMA Typ 3 steht somit der Erhalt der motorischen Meilensteine im Vordergrund.

Durch die Einführung des Neugeborenen Screenings auf SMA wird auch die Gruppe der präsymptomatischen Patienten zunehmen. Eine Einteilung in die genannten SMA-Subtypen ist auf Grund neuer therapeutischer Möglichkeiten (Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec oder Nusinersen) und der daraus resultierenden guten motorischen Entwicklung der Patienten nicht mehr sinnvoll. Bei den präsymptomatischen Patienten sollte die Therapieentscheidung auf Basis der Anzahl an *SMN2*-Kopien so früh wie möglich erfolgen. Bei frühzeitiger Diagnose und frühzeitigem Therapiebeginn mit Onasemnogen-Abeparvovec konnte gezeigt werden, dass die Patienten Entwicklungsmeilensteine erreichen, die im natürlichen Verlauf der Erkrankung zuvor nicht beobachtet wurden. Aktuell besteht die Empfehlung präsymptomatische Patienten mit bis zu 4 *SMN2*-Kopien mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie zu behandeln.

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

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

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. 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. 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.

Durch die Zulassung von Nusinersen im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation für Patienten mit SMA Typ 1 und Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien deutlich verbessert, jedoch bleibt der therapeutische Bedarf nach einer Therapie, die nicht nur die nachgelagerten Signalwege adressiert, sondern die zugrunde liegende genetische Ursache für diese Patienten hoch. Bei der Behandlung mit Nusinersen werden zunächst mehrere Aufsättigungsdosen innerhalb von 2 Monaten verabreicht und so die wirksame Dosis erst nach 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. Trotz der positiven Aspekte stellt die wiederkehrende intrathekale Behandlung, welche ggf. mit einer kurzen stationären Aufnahme verbunden ist, eine Belastung für die Patienten und Eltern dar. Somit ist trotz des Fortschritts, den Nusinersen darstellt, der therapeutische Bedarf nicht

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gedeckt. In Anbetracht der Art der Erkrankung empfehlen die Experten im Konsens, so früh wie möglich in den ersten Lebensmonaten mit einer Therapie zu beginnen.

Auch die Europäische Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency* – EMA) sieht in der Behandlung der Patienten mit SMA Typ 1 oder von Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien, trotz bestehender Behandlungsoption, weiterhin einen therapeutischen Bedarf von Onasemnogen-Abeparvovec sowie einen klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber einer Behandlung mit Nusinersen.

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 ist die erste Gentherapie, die bei einer derartig gravierenden seltenen Erkrankung wie der SMA das fehlende oder defekte *SMN1*-Gen ersetzt und damit direkt an der Krankheitsursache ansetzt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation basiert auf einer Inzidenz von 1 pro 11.000 bis 1 pro 10.000 Lebendgeborenen Patienten in Deutschland pro Jahr (Angaben in der Literatur). Die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf SMA wurde durch den G-BA beschlossen und ist zum 01. April 2021 in Kraft getreten. Wenn Daten aus einem flächendeckenden Neugeborenen-Screening in Deutschland zur Verfügung stehen, wird sich die Inzidenz mit einer größeren Aussagesicherheit schätzen lassen.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Patienten mit SMA Typ 1 (klinische Diagnose) oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Nicht-quantifizierbar mit mindestens beträchtlichem Ausmaß	45 – 65
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> und SPINRAZA<sup>®</sup> erfolgt aktuell aufgrund der Maßnahmen zur Qualitätssicherung in Verbindung mit der Beschränkung der Versorgungsbefugnis ausschließlich in spezialisierten Zentren im stationären Umfeld. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten für ZOLGENSMA<sup>®</sup> und SPINRAZA<sup>®</sup> im stationären Sektor dargestellt, um die Versorgungsrealität und die für die GKV entstehenden Kosten adäquat abzubilden.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	- Nicht zutreffend. Das Konzept von Jahrestherapiekosten ist für eine einmalig angewendete Gentherapie mit langfristiger Wirksamkeit nicht sachgerecht. Stattdessen ist in Tabelle 1-13 eine alternative Kostenbetrachtung über 10 und 15 Jahre angegeben.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Der Produktpreis (Krankenhauseinkaufspreis) beträgt 1.945.000,00 € für jede der im Markt verfügbaren Packungen von ZOLGENSMA<sup>®</sup>. Zusätzlich fällt auf den Krankenhauseinkaufspreis die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % an (1.945.000,00 € x 0,19 = 369.550,00 €), so dass sich pro Packung Kosten für die GKV in Höhe von 2.314.550,00 € ergeben. Im stationären Bereich fallen bei der Gabe von ZOLGENSMA<sup>®</sup> keine zusätzlichen GKV-Kosten an, da die Kosten für das Monitoring und die Begleitmedikation von der aG-DRG und dem NUB-Entgelt abgedeckt sind. Für den ambulanten Bereich würden zusätzliche GKV-Leistungen für ZOLGENSMA<sup>®</sup> nur im ersten Therapiejahr anfallen (einmalige Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec) und betragen insgesamt 55,10 € bis 55,25 € pro Patient zuzüglich der patientenindividuellen Kosten für Prednisolon. Grund für die niedrigen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusätzlichen Kosten bei der Behandlung sind die gute Verträglichkeit sowie die einfache intravenöse Applikation.

Es handelt sich um eine langfristige Wirkung bei einer bisher unheilbaren Erkrankung. Die Behandlung erfolgt jedoch nur einmalig in Jahr 1, weswegen eine Darstellung von Jahrestherapiekosten, wie im Rahmen der Nutzenbewertung üblicherweise vorgenommen, die Behandlungskosten nicht adäquat abbildet. Um eine realistische und unverzerrte Abschätzung der im Dossier geforderten Jahrestherapiekosten zu erhalten, werden die für die Therapie mit ZOLGENSMA® einmalig anfallenden stationären Kosten auf einen 10- bis 15-Jahreszeitraum verteilt.

Tabelle 1-13: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Patient und Jahr in Euro Kostenbetrachtung über <u>10 Jahre</u>	Kosten pro Patient und Jahr in Euro Kostenbetrachtung über <u>15 Jahre</u>
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	231.455,00 €	154.303,33 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	Patienten mit SMA Typ 1 (klinische Diagnose) oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 551.691,98 € – 566.885,78 €  ab Jahr 2: 277.152,81 € – 286.269,09 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für SPINRAZA® ergeben sich für Jahr 1 Jahrestherapiekosten in Höhe von 551.691,98 € – 566.885,78 € und ab dem 2. Jahr von 277.152,81 € – 286.269,09 €. Wird hier ebenfalls ein Durchschnitt über 10 bis 15 Jahre gebildet, entstehen durchschnittliche Jahrestherapiekosten in Höhe von 295.455,42 € – 314.330,76 € pro Patient. Für SPINRAZA® fallen durch die zusätzlichen Krankenhausaufenthalte aufgrund der häufigeren Gabe des Arzneimittels zusätzliche GKV-Leistungen an, die sich auf Basis der aG-DRG und dem Pflegeerlös quantifizieren lassen. Hiervon abzugrenzen sind weitere mögliche Krankenhausaufenthalte zur allgemeinen Nachbeobachtung und Überwachung des Gesundheitszustandes der Patienten. Letztere fallen sowohl bei der Therapie mit ZOLGENSMA® als auch bei SPINRAZA® an und werden daher an dieser Stelle nicht näher betrachtet oder quantifiziert. Im ersten Therapiejahr werden nach dem regulären Therapieschema gemäß Fachinformation 6 Gaben nötig, sodass dies 5 zusätzlichen Krankenhausaufenthalten im Vergleich zu der Therapie mit ZOLGENSMA® entspricht. Entsprechend fallen hier je nach Gesundheitszustand des Patienten die aG-DRG B85D oder in Ausnahmefällen die B85B an, wodurch zusätzliche Kosten für die GKV in Höhe von 13.068,20 € – 28.262,00 € entstehen. Im zweiten Jahr belaufen sich die Therapietage auf insgesamt 3 pro Jahr, sodass zusätzlich im Vergleich zu ZOLGENSMA® 3 weitere Krankenhausaufenthalte aufgrund der Gabe von SPINRAZA® erfolgen. In diesem Fall belaufen sich die zusätzlichen Kosten für die GKV auf 7.840,92 € – 16.957,20 € ab dem 2. Jahr. Des Weiteren fallen bei jeder Gabe von SPINRAZA® Kosten für die intrathekale Gabe des Arzneimittels an, die jedoch im stationären Bereich nicht gesondert abgerechnet werden können, sondern mit dem Zusatzentgelt abgedeckt sind.

Tabelle 1-15: Kosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Patient und Jahr in Euro Kostenbetrachtung über <u>10 Jahre</u>	Kosten pro Patient und Jahr in Euro Kostenbetrachtung über <u>15 Jahre</u>
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	304.606,73 € – 314.330,76 €	295.455,42 € – 304.976,87 €

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Laut Fachinformation sollte eine Behandlung in klinischen Zentren erfolgen und von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Therapie von Patienten mit SMA verfügt. In den Maßnahmen zur Qualitätssicherung des G-BA sind unter anderem folgende ergänzende Anforderungen an die Zentren definiert:

- Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Expertise in deren Behandlung dokumentiert durch regelmäßige Behandlungen innerhalb der letzten 5 Jahre und durch die Behandlung von 50 Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen innerhalb der letzten zwölf Monate.
- Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit SMA, dokumentiert durch die Behandlung von mindestens 20 Fällen mit dieser Diagnose (G12.0, G12.1) innerhalb von 3 Jahren, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr.
- Erfahrung mit der medikamentösen Therapie der SMA verfügen, dokumentiert durch den Einsatz zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie zugelassener Medikamente bei  $\geq 15$  Fällen innerhalb von 3 Jahren, davon mindestens 5 Patientinnen und Patienten im Alter von weniger als 1 Lebensjahr.

Ergänzend hierzu sind unter anderem die folgenden ergänzenden Anforderungen an die Ärzte aufgeführt:

- Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen für eine mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelbare SMA muss durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie erfolgen.
- Die für die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec verantwortliche Ärztin oder der verantwortliche Arzt und mindestens eine weitere klinisch tätige Ärztin oder ein weiterer klinisch tätiger Arzt müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sein. Die Ärztinnen oder Ärzte müssen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bezogen auf Vollzeitäquivalente über eine mindestens zweijährige einschlägige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung (Anforderungen s.o.) verfügen.

Die Dosis wird über das Körpergewicht des Patienten bestimmt, die empfohlene Dosis beträgt  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg. Dosierungsempfehlungen bestehen für Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 – 21,0 kg (Tabelle 1-16).

Tabelle 1-16: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation)

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Durchstechflaschen pro Karton
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	2
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	3
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8	3
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5	4
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3	4
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0	4
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8	5
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5	5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3	5
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0	6
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8	6
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5	6
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3	7
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0	7
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8	7
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5	8
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3	8
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0	8
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8	9
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5	9
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3	9
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0	10
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8	10
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5	10
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3	11
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0	11
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8	11

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Durchstechflaschen pro Karton
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5	12
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3	12
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0	12
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8	13
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5	13
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3	13
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0	14
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8	14
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5	14

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

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

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

- Hepatotoxizität
- Transiente Thrombozytopenie

Aus diesen Risiken resultiert eine Vor- und Begleitmedikation mit Prednisolon (Tabelle 1-17) sowie Überwachungsmaßnahmen, die in der Fachinformation implementiert sind.

Tabelle 1-17: 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,	Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden. 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. Systemische Kortikosteroide sollten schrittweise ausgeschlichen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	anschließend ausschleichende Reduktion über 28 Tage oder länger, falls notwendig.	
Die Leber-Transaminasen sollten nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec mindestens 3 Monate lang überwacht werden		

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

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

Als wichtiges potenzielles Risiko ist das Auftreten kardialer Ereignisse im RMP angegeben: Nach der Infusion von 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.

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) berichtet, die ungefähr eine Woche nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auftraten. Die TMA ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Thrombozytopenie und durch mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet ist. Akute Nierenschädigung wurde ebenfalls beobachtet. In einigen Fällen wurde von einer simultanen Aktivierung des Immunsystems (z. B. Infektionen, Impfungen) berichtet.

Thrombozytopenie ist ein Hauptmerkmal der TMA, daher sollte die Thrombozytenzahl sorgfältig in der Woche nach der Infusion und danach regelmäßig überwacht werden (siehe Unterabschnitt „Thrombozytopenie“). Im Falle einer Thrombozytopenie sollten weitere Untersuchungen einschließlich diagnostischer Tests auf hämolytische Anämie und Nierenfunktionsstörung durchgeführt werden. Wenn Patienten klinische Anzeichen, Symptome oder Laborbefunde aufweisen, die auf eine TMA hindeuten, sollte unverzüglich ein Spezialist konsultiert werden, um die TMA wie klinisch angezeigt zu behandeln. Eltern/Betreuungspersonen sollten über Anzeichen und Symptome einer TMA informiert werden und angewiesen werden, sich beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich in ärztliche Notfallbehandlung zu begeben.

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

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

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

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

### **Weitere Anforderungen nach Zulassung des Arzneimittels**

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

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

Des Weiteren hat der G-BA für Onasemnogen-Abeparvovec am 16. Juli 2020 den Beschluss zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V gefasst, welcher aktuell vom pharmazeutischen Unternehmer umgesetzt wird.