

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)*

Novartis Gene Therapies EU Ltd.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkmechanismus anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: SMN-Gene bei SMA-Patienten und nicht betroffenen Personen (angepasst aus [5]).....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec (AVXS-101) – Ersatz des funktionslosen <i>SMN1</i> -Gens .....	9
Abbildung 2-3: Aufbau von Onasemnogen-Abeparvovec.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i> (chimärer Antigenrezeptor)
CB	<i>Chicken beta-actin</i>
cDNA	<i>Complementary</i> (komplementäre) DNA
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSF	Durchstechflasche
ISS-N1	<i>Intronische Splice Silencing Site</i>
ITR	<i>inverted terminal repeats</i>
mL	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
PRIME	<i>Priority Medicines</i>
PZN	Pharmazentralnummer
sc	<i>Self-complementary</i>
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival of Motor Neuron</i>
vg	Vektorgenom

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Körpergewicht [kg]	Packungsgröße
15995448	EU/1/20/1443/001	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	2,6 – 3,0	2 DSF à 8,3 mL
15995454	EU/1/20/1443/002	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	3,1 – 3,5	2 DSF à 5,5 mL + 1 DSF à 8,3 mL
15995460	EU/1/20/1443/003	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	3,6 – 4,0	1 DSF à 5,5 mL + 2 DSF à 8,3 mL
15995477	EU/1/20/1443/004	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	4,1 – 4,5	3 DSF à 8,3 mL
15995508	EU/1/20/1443/005	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	4,6 – 5,0	2 DSF à 5,5 mL + 2 DSF à 8,3 mL
15995514	EU/1/20/1443/006	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	5,1 – 5,5	1 DSF à 5,5 mL + 3 DSF à 8,3 mL
15995543	EU/1/20/1443/007	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	5,6 – 6,0	4 DSF à 8,3 mL
15995566	EU/1/20/1443/008	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	6,1 – 6,5	2 DSF à 5,5 mL + 3 DSF à 8,3 mL
15995572	EU/1/20/1443/009	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	6,6 – 7,0	1 DSF à 5,5 mL + 4 DSF à 8,3 mL
15995419	EU/1/20/1443/010	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	7,1 – 7,5	5 DSF à 8,3 mL
15995425	EU/1/20/1443/011	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	7,6 – 8,0	2 DSF à 5,5 mL + 4 DSF à 8,3 mL
15995431	EU/1/20/1443/012	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	8,1 – 8,5	1 DSF à 5,5 mL + 5 DSF à 8,3 mL
16204727	EU/1/20/1443/013	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	8,6 – 9,0	6 DSF à 8,3 mL
16204733	EU/1/20/1443/014	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	9,1 – 9,5	2 DSF à 5,5 mL + 5 DSF à 8,3 mL
16204756	EU/1/20/1443/015	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	9,6 – 10,0	1 DSF à 5,5 mL + 6 DSF à 8,3 mL
16204762	EU/1/20/1443/016	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	10,1 – 10,5	7 DSF à 8,3 mL
16204779	EU/1/20/1443/017	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	10,6 – 11,0	2 DSF à 5,5 mL + 6 DSF à 8,3 mL
16204785	EU/1/20/1443/018	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	11,1 – 11,5	1 DSF à 5,5 mL + 7 DSF à 8,3 mL
16204791	EU/1/20/1443/019	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	11,6 – 12,0	8 DSF à 8,3 mL
16204816	EU/1/20/1443/020	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	12,1 – 12,5	2 DSF à 5,5 mL + 7 DSF à 8,3 mL
16204822	EU/1/20/1443/021	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	12,6 – 13,0	1 DSF à 5,5 mL + 8 DSF à 8,3 mL
16204839	EU/1/20/1443/022	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	13,1 – 13,5	9 DSF à 8,3 mL
16514273	EU/1/20/1443/023	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	13,6 – 14,0	2 DSF à 5,5 mL + 8 DSF à 8,3 mL
16514296	EU/1/20/1443/024	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	14,1 – 14,5	1 DSF à 5,5 mL + 9 DSF à 8,3 mL
16514310	EU/1/20/1443/025	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	14,6 – 15,0	10 DSF à 8,3 mL
16514327	EU/1/20/1443/026	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	15,1 – 15,5	2 DSF à 5,5 mL + 9 DSF à 8,3 mL
16514333	EU/1/20/1443/027	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	15,6 – 16,0	1 DSF à 5,5 mL + 10 DSF à 8,3 mL
16514385	EU/1/20/1443/028	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	16,1 – 16,5	11 DSF à 8,3 mL
16514391	EU/1/20/1443/029	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	16,6 – 17,0	2 DSF à 5,5 mL + 10 DSF à 8,3 mL
16514422	EU/1/20/1443/030	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	17,1 – 17,5	1 DSF à 5,5 mL + 11 DSF à 8,3 mL
16514439	EU/1/20/1443/031	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	17,6 – 18,0	12 DSF à 8,3 mL
16514445	EU/1/20/1443/032	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	18,1 – 18,5	2 DSF à 5,5 mL + 11 DSF à 8,3 mL

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16514451	EU/1/20/1443/033	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	18,6 – 19,0	1 DSF à 5,5 mL + 12 DSF à 8,3 mL
16514468	EU/1/20/1443/034	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	19,1 – 19,5	13 DSF à 8,3 mL
16514474	EU/1/20/1443/035	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	19,6 – 20,0	2 DSF à 5,5 mL + 12 DSF à 8,3 mL
16514480	EU/1/20/1443/036	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	20,1 – 20,5	1 DSF à 5,5 mL + 13 DSF à 8,3 mL
16514497	EU/1/20/1443/037	2,0 x 10 <sup>13</sup> vg/mL	20,6 – 21,0	14 DSF à 8,3 mL

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) zugelassen bei Patienten mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens [1]. Patienten mit 1 – 3 Kopien des *SMN2*-Gens entsprechen phänotypisch überwiegend SMA Typ 1 (1 und 2 *SMN2*-Kopien) und SMA Typ 2 (3 *SMN2*-Kopien<sup>1</sup>). SMA ist eine sehr schwerwiegende autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, SMA Typ 1 ist die häufigste genetische Todesursache im Säuglings- und Kindesalter [2-7].

Die Ursache der SMA ist ein Mangel an „*survival of motor neuron*“ (SMN)-Protein. Obwohl das SMN-Protein ubiquitär exprimiert wird [8], führt der Mangel vorwiegend zum Absterben motorischer Neuronen im Vorderhorn und im Hirnstamm [3, 5]. Durch die fehlende Innervation der zugehörigen Muskeln kommt es zu Muskelschwäche und Atrophie [4, 9-12].

Nahezu alle Patienten mit SMA haben eine biallelische Deletion oder Mutation des *SMN1*-Gens auf Chromosom 5q13 [9, 11, 13], welches für das SMN-Protein kodiert. Sehr begrenzt kann der Defekt des *SMN1*-Gens durch das *SMN2*-Gen aufgefangen werden, welches lediglich zu einem niedrigen Grad zur Expression von intaktem SMN-Protein führt (Abbildung 2-1) [2]. Die beiden Gene *SMN1* und *SMN2* unterscheiden sich geringfügig [12]: Ein Austausch von Cytidin und Thymin [13] in der Basensequenz des kodierenden Teils des *SMN2*-Gens führt zu einem alternativen Splicing der prä-mRNA. In ca. 90 % der Fälle geht dabei während des Splicing-Vorgangs Exon 7 verloren (*SMNΔ7*) [11]. Das dadurch entstehende Protein ist instabil und zu 90 – 95 % ohne Funktion [2, 3, 5, 6]. Interindividuell unterschiedlich liegen meist zwischen null und vier Kopien [14] des *SMN2*-Gens vor (bei SMA-Patienten mindestens eine Kopie<sup>2</sup> [7, 11]). Eine höhere Kopienzahl des *SMN2*-Gens führt zu einer größeren Menge an funktionsfähigem SMN-Protein und korreliert stark mit dem Schweregrad der Erkrankung [4, 7, 12, 13]. Bei Patienten mit SMA Typ 1 liegen in der Regel nur zwei Kopien des *SMN2*-Gens vor, welches den sehr schweren Phänotyp zur Folge hat (s. „Kurzbeschreibung der Erkrankung“) [7, 15]. Patienten mit SMA Typ 0 und nur einer *SMN2*-Kopie sind sehr selten,

<sup>1</sup> Anmerkung: ca. 10 % der Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickeln mit SMA Typ 3 einen milderen Verlauf der Erkrankung. Auf eine weitere Differenzierung wird im Rahmen dieses Dokuments der Einfachheit halber verzichtet (für Details s. Modul 3.2.1).

<sup>2</sup> Ein komplettes Fehlen von sowohl *SMN1* als auch *SMN2* wurde bisher nicht beobachtet [6].



haben bei Geburt bereits schwere Symptome und versterben meist innerhalb des ersten Lebensmonats [6, 16]. SMA Typ 1 ist damit die schwerste Verlaufsform, die zu einem relevanten Anteil in der medizinischen Praxis vorkommt [2]. Patienten mit SMA Typ 2 haben in der Regel 3 Kopien des *SMN2*-Gens [17, 18].

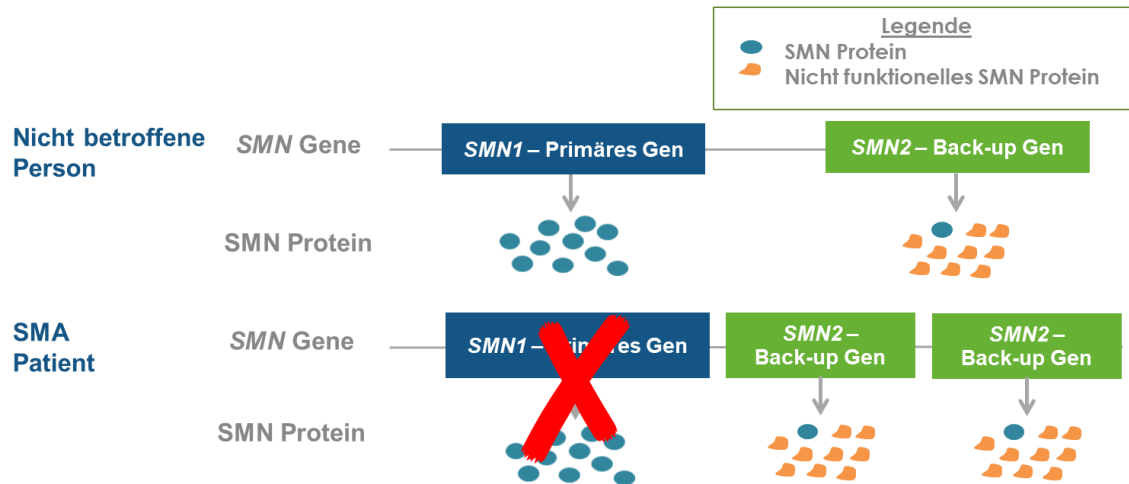


Abbildung 2-1: SMN-Gene bei SMA-Patienten und nicht betroffenen Personen (angepasst aus [5])

### Kurzbeschreibung der Erkrankung<sup>3</sup>

Historisch wird die SMA basierend auf der besten erreichten motorischen Funktion (Meilensteine) der Patienten in verschiedene Subtypen (0 - 4) eingeteilt.

Bei Patienten mit SMA Typ 1 ist die Krankheit (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) dadurch charakterisiert, dass ein freies Sitzen als motorischer Meilenstein in der Entwicklung niemals erreicht wird [7, 9, 14, 15]. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist durch ein frühes Auftreten von Symptomen (< 6 Monate), eine rapide Verschlechterung sowie eine geringe Lebenserwartung gekennzeichnet [6, 7]. Die Kinder erreichen nur eine eingeschränkte Kontrolle des Kopfes, und essentielle Funktionen wie z. B. Saugen, Schlucken und Atmen sind von der Muskelschwäche betroffen [6, 7, 10, 11]. Durch die schwache Muskulatur ist zudem ein effektives Abhusten oraler Sekrete erschwert [7, 10]. Ohne Intervention versterben die Kinder in der Regel in einem Alter von unter zwei Jahren [4, 9-11, 19, 20], vorwiegend an Atemwegserkrankungen. Eine frühe Einleitung von unterstützenden therapeutischen Maßnahmen (Beatmung, künstliche Ernährung) kann die Lebenserwartung der Kinder verlängern und die Lebensqualität verbessern [4, 9, 11, 14]. Die kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes, das Nicht-Erreichen von motorischen Meilensteinen sowie letztendlich ein früher Tod können durch diese Maßnahmen jedoch nicht verhindert werden [20].

<sup>3</sup> Eine detaillierte Beschreibung der Erkrankung erfolgt in Modul 3.

Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien zeigen in der Regel den Phänotyp SMA Typ 2. Diese Kinder erreichen in der persönlichen Entwicklung in der Regel den motorischen Meilenstein freies Sitzen, freies Gehen jedoch nicht. Stehen ist teilweise mit Orthesen möglich. Die Patienten sind Zeit ihres Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Patienten mit SMA Typ 2 haben eine Lebenserwartung von ca. 20 – 40 Jahren, durch die Immobilität steht bei den Behandlungsmaßnahmen eine Prävention von Kontraktionen und Skoliose im Vordergrund, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

### Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die das defekte oder fehlende *SMN1*-Gen ersetzt und damit direkt an der Ursache der SMA ansetzt. Onasemnogen-Abeparvovec wird einmalig intravenös appliziert und erhöht die Expression von SMN-Protein unter anderem in motorischen Neuronen. Durch die Expression funktionellen SMN-Proteins wird das Absterben neuronaler Zellen verhindert. Die Behandlung führt zu einer verbesserten neuronalen und muskulären Funktion und einer Verlängerung des Überlebens.

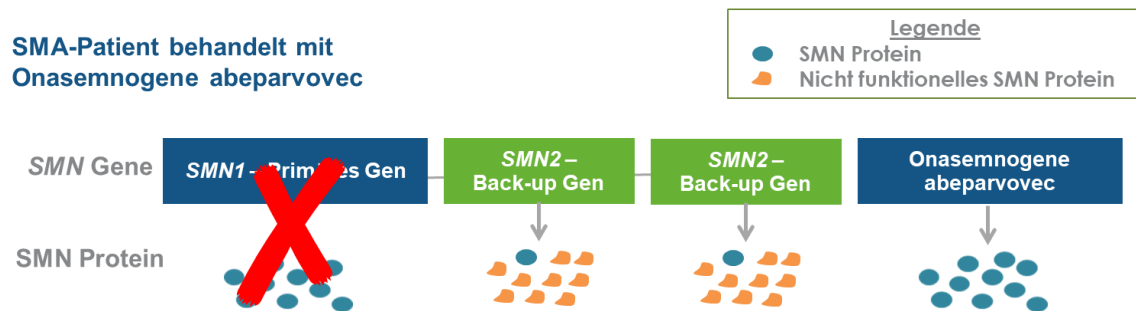


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec (AVXS-101) – Ersatz des funktionslosen *SMN1*-Gens

Onasemnogen-Abeparvovec verwendet einen nicht-replizierenden, nicht integrierenden AAV9 (adeno-assoziiertes Virus 9) viralen Capsid-Vector, um ein funktionelles humanes SMN-Transgen zu übertragen. AAV werden über Endozytose in die Zelle aufgenommen, der Transfer in den Zellkern erfolgt schnell (innerhalb von ca. 30 min nach Beginn der Endozytose) [21]. Das AAV9-Capsid ermöglicht es Onasemnogen-Abeparvovec zudem, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [22-25]. Die DNA des Wildtyp-AAV9 wurde entfernt und durch das SMN-Transgen ersetzt, so dass eine Replikation nicht möglich ist. Weder integriert sich AAV9 in das Genom des Patienten noch wird das Genom modifiziert. Das Transgen ist auf die Motoneuronenzellen gerichtet, die post-mitotisch sind, d.h. sie teilen sich nicht mehr, und der verwendete Vektor ist nicht integrierend, d.h. das Ersatzgen befindet sich in Zellen als Episom, die von der chromosomalen DNA des Patienten getrennt sind. Diese Konstruktionsmerkmale ermöglichen eine schnelle, langfristige und hochgradige Expression des menschlichen SMN-Proteins, indem eine voll funktionsfähige Kopie des menschlichen *SMN1*-Transgens in die Motoneuronenzellen des Patienten eingefügt wird. Tiermodellstudien zur AAV-vektorvermittelten Genabgabe zeigen eine Transgen-Persistenz von bis zu 15 Jahren

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Primatenmodell) und liefern damit Belege für die erwartete lebenslange Dauer der Wirkung des Onasemnogens abeparvovec.

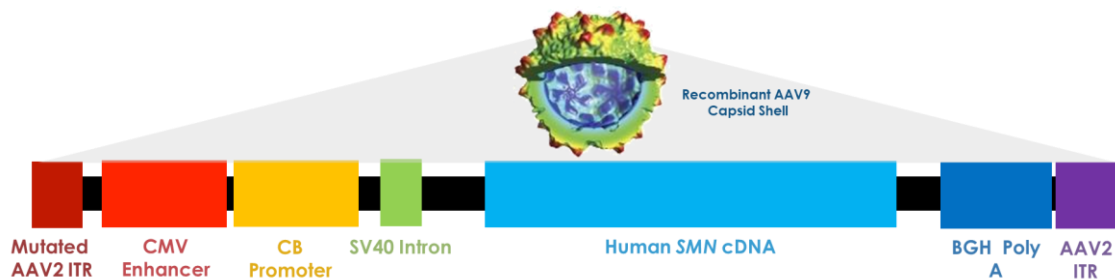


Abbildung 2-3: Aufbau von Onasemnogen-Abeparvovec

Das Vektorgenom (s. Abbildung 2-3) umfasst des Weiteren zwei ITR-Sequenzen (*inverted terminal repeats*) des AAV2 (adeno-assoziiertes Virus 2), von denen eine so modifiziert wurde, dass ein doppelsträngiges selbst-komplementäres Molekül entsteht; dies ermöglicht die umgehende Aufnahme der Transkription und damit der SMN-Protein-Exprimierung [26]. Das Transgen wird über einen kontinuierlichen Promoter (cytomegalievirus enhancer (CMV)/chicken beta-actin-hybrid (CB) Promoter) aktiviert, was eine rasche, kontinuierliche und stabile Expression von SMN-Protein ermöglicht.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Onasemnogen-Abeparvovec ist die einzige Gentherapie zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie und die einzige Therapie, die direkt an der Ursache der Erkrankung, dem defekten *SMN1*-Gen, ansetzt. Neben Onasemnogen-Abeparvovec ist seit 2017 Nusinersen (Spinraza®) als weitere Therapieoption im Anwendungsgebiet (Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie) zugelassen [27]. Im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec, welches an der primären Ursache der SMA ansetzt, ist Nusinersen ein Antisense-Oligonukleotid, welches das Splicing von *SMN2*-prä-mRNA zu *SMNΔ7*-mRNA und die damit verbundene Entstehung von funktionslosem SMN-Protein verhindert. Dadurch steht ein höherer Anteil an funktionellem SMN-Protein zur Verfügung (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Wirkmechanismus anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Wirkstoffe

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Wirkmechanismus nach Abschnitt 5.1 der Fachinformation
Nusinersen	Spinraza®	„Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das den Anteil des Einschusses von Exon 7 in die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA)-Transkripte des Survival Motor Neuron 2 (SMN2) erhöht, indem es an eine intronische Splice Silencing Site (ISS-N1) im Intron 7 auf der Prä-Messenger-Ribonukleinsäure (prä-mRNA) von SMN2 bindet. Durch diese Bindung verdrängt das ASO die Spleißfaktoren, welche normalerweise das Spleißen unterdrücken. Die Verdrängung dieser Faktoren führt zu einer Retention des Exon 7 in der SMN2-mRNA, die dann bei Bildung der SMN2-mRNA in ein funktionelles SMN-Protein voller Länge translatiert werden kann.“ [27]

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die therapeutischen Ansätze von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen haben beide zum Ziel, die Konzentration an funktionellem SMN-Protein zu erhöhen. Im Gegensatz zu Onasemnogen-Abeparvovec wirkt Nusinersen nicht auf der Ebene des primär defekten Gens (*SMN1*), sondern nur an der Isoform *SMN2*. Das molekulare Target von Nusinersen ist somit die mRNA. Da mRNA im Organismus immer wieder abgebaut und neugebildet wird, muss bei der Behandlung mit Nusinersen eine regelmäßige und chronische Retherapie erfolgen (Erhaltungsdosis via Lumbalpunktion alle 4 Monate [27]). Der direkte Ansatz am primären *SMN1*-Gen durch Onasemnogen-Abeparvovec dahingegen führt nach einer einmaligen Behandlung zu einer stabilen langfristigen Wirksamkeit.

Bei der Behandlung mit Nusinersen ist zu Beginn die intrathekale Applikation von 4 Aufsättigungsdosen über einen Zeitraum von 2 Monaten erforderlich bis die maximale Wirksamkeit erreicht ist [27]. Im Gegensatz dazu wird durch das spezielle Vektorkonstrukt von Onasemnogen-Abeparvovec (s. oben unter „Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec“) ein rascher Wirkeintritt erreicht, der keine intrathekale Verabreichung von Aufsättigungsdosen erfordert. Aufgrund der rapiden Verschlechterung des Gesundheitszustands nach Auftreten der ersten Symptome kann ein schneller Wirkeintritt für das klinische Ergebnis der Kinder entscheidend sein.

Onasemnogen-Abeparvovec wird einmalig intravenös appliziert und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. So werden sowohl periphere Gewebe als auch die motorischen Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) erreicht [22-24]. Die Wirksamkeit von Nusinersen ist aufgrund der intrathekalen Applikation auf das ZNS beschränkt [28].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von: <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>	Ja	18. Mai 2020 [1]	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die aktuelle Version der Fachinformation von ZOLGENSMA<sup>®</sup> zugrunde [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu Onasemnogen-Abeparvovec sind den firmeneigenen Unterlagen zum Produkt entnommen und geben maßgeblich die Angaben in der Fachinformation wieder.

Angaben zum Wirkmechanismus von Nusinersen (Spinraza®) sind der Fachinformation des Arzneimittels entnommen.

Weitere Referenzen sind allgemeine Referenzen zur Beschreibung des Krankheitsbildes, die dem Hersteller bereits als Quellen vorlagen.

**2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Lunn MR, Wang CH (2008): Spinal muscular atrophy. *Lancet* (London, England); 371(9630):2120-33.
8. Bevan AK, Hutchinson KR, Foust KD, Braun L, McGovern VL, Schmelzer L, et al. (2010): Early heart failure in the SMN $\Delta$ 7 model of spinal muscular atrophy and correction by postnatal scAAV9-SMN delivery. *Human molecular genetics*; 19(20):3895-905.
9. Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*; 33(4):831-46.
10. 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.
11. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle & nerve*; 51(2):157-67.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Anderton RS, Mastaglia FL (2015): Advances and challenges in developing a therapy for spinal muscular atrophy. *Expert review of neurotherapeutics*; 15(8):895-908.
16. 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.
17. Feldkotter 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Bartlett JS, Wilcher R, Samulski RJ (2000): Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors. *Journal of virology*; 74(6):2777-85.
22. Dayton RD, Wang DB, Klein RL (2012): The advent of AAV9 expands applications for brain and spinal cord gene delivery. *Expert opinion on biological therapy*; 12(6):757-66.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK (2009): Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nature biotechnology*; 27(1):59-65.
24. Bevan AK, Duque S, Foust KD, Morales PR, Braun L, Schmelzer L, et al. (2011): Systemic gene delivery in large species for targeting spinal cord, brain, and peripheral tissues for pediatric disorders. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*; 19(11):1971-80.
25. Bell CL, Gurda BL, Van Vliet K, Agbandje-McKenna M, Wilson JM (2012): Identification of the galactose binding domain of the adeno-associated virus serotype 9 capsid. *Journal of virology*; 86(13):7326-33.
26. McCarty DM (2008): Self-complementary AAV vectors; advances and applications. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*; 16(10):1648-56.
27. Biogen Netherlands B.V. (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung.; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Messina S (2018): New Directions for SMA Therapy. *Journal of clinical medicine*; 7(9)