

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Onasemnogen-Abepravovec (ZOLGENSMA®)

Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Modul 3A

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

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

Stand: 12.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ursprüngliche Einteilung der SMA in Subtypen.....	15
Tabelle 3-2: Ergebnisse zur Prävalenz von SMA Typ 1 von Verhaart et al. [27].....	24
Tabelle 3-3: Angaben zur GKV-Zielpopulation im G-BA-Beschluss zu Nusinersen [53].....	25
Tabelle 3-4: ICD-10-GM-2020, Gruppe G12 [32].....	26
Tabelle 3-5: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2016, Zugriff 22.10.2018 [59]	27
Tabelle 3-6: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2017, Zugriff 02.10.2019 [59]	27
Tabelle 3-7: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2018, Zugriff 09.11.2020 [59]	27
Tabelle 3-8: SMA Typ 1 (ICD-10-GM G12.0), Sterbefälle 2012 – 2015	28
Tabelle 3-9: Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2013 – 2019 [63, 64]	29
Tabelle 3-10: Lebendgeburten in Deutschland in den folgenden 5 Jahren	31
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Verbrauch an Durchstechflaschen pro Körpergewicht (s. Abschnitt 4.2 und 6.5 der Fachinformation [6])	47
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-19: Prednisolon-Behandlungsmodus	59
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Therapiekosten.....	65
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67

Tabelle 3-24: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel, Betrachtung über 10 Jahre und 15 Jahre	67
Tabelle 3-25: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion	78
Tabelle 3-26: Spezifische Anforderungen für das Inverkehrbringen von ZOLGENSMA [®] , die von der Zulassungsbehörde gefordert werden.....	85
Tabelle 3-27: Spezifische Anforderungen, die von der Zulassungsbehörde aufgrund der Zulassung unter besonderen Bedingungen („conditional approval“) gefordert werden (PAES = post-authorization efficacy study).....	85
Tabelle 3-28: Liste wichtiger identifizierter und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen	87
Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung	87
Tabelle 3-30: Weitere Anforderung (PASS = post authorisation safety study).....	93
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Rolle des <i>SMN1</i> - und des <i>SMN2</i> -Gens für die Produktion von <i>SMN</i> -Protein	13
Abbildung 3-2: Risiko der Entwicklung von SMA Typ 1, 2 oder 3 in Abhängigkeit der <i>SMN2</i> -Kopienzahl (nach [25])	14
Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der Patienten mit SMA Typ 1 bis 3 in Abhängigkeit der <i>SMN2</i> -Kopienzahl (nach [24])	14
Abbildung 3-4: <i>SMN2</i> -Kopienzahl bei Patienten mit einem gegebenen Subtyp (nach [24]) ..	15
Abbildung 3-5: Krankenhausfälle von 2010 bis 2018	28
Abbildung 3-6: Steigerung der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland von 2013 bis 2019	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHMP AR	<i>CHMP Assessment Report</i>
CHOP INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
DSF	Durchstechflasche(n)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	<i>German Diagnosis Related Group</i>
GGT	Gammaglutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, andere Bezeichnung für das Enzym Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, andere Bezeichnung für die Alanin-Aminotransferase (ALT)
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
iHv	In Höhe von

Abkürzung	Bedeutung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KHAEP	Krankenhauseinkaufspreis
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival of motor neuron</i>
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Tromethamin
ULN	<i>Upper limit of normal</i> (Obere Grenze des Normalwertes)
vg	Vektorgenom
ZE	Zusatzentgelt

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit 5q13-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit biallelischer Deletion des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens (zugelassenes Anwendungsgebiet) lautet wie folgt:

- „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“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 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 [1]:

- „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.

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

Nicht zutreffend, da ein Beratungsgespräch, in dem der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat [1], stattgefunden hat und Novartis Gene Therapies von dieser festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abweicht (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Informationsbeschaffung diente die Niederschrift zum Beratungsgespräch (einschließlich systematischer Recherche zu Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien). Eine gesonderte Recherche zu weiteren Informationen wurde nicht durchgeführt, da von dem Vorgehen des G-BA nicht abgewichen wurde und ergänzende Quellen nicht erforderlich waren.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-270 [VERTRAULICH].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Allgemeine Angaben zur Erkrankung SMA (spinale Muskelatrophie)

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

Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine schwerwiegende und progressive neuromuskuläre Erkrankung [2, 3], die auf einem Verlust oder Defekt des *SMN1*-Gens („*survival motor neuron gene*“) beruht (Abschnitt 3.2.1.2, Ursachen der Erkrankung). Das Vorliegen einer homozygoten Deletion von *SMN1* ist zu 100 % spezifisch für SMA [4-6], die finale Diagnose beruht auf einem Gentest [7]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, ca. eine von 54 Personen bis eine von 45 Personen ist Träger („Carrier“) des Merkmals (heterozygot) [5, 6, 8, 9]. Der Gendefekt führt zu einem Mangel an funktionellem „*survival of motor neuron*“(SMN)-Protein.

Obwohl das SMN-Protein ubiquitär exprimiert wird, führt der Mangel vorwiegend zum Absterben motorischer Neuronen im Vorderhorn und im Hirnstamm [10-13]. Die fehlende Innervation der zugehörigen Muskeln hat Muskelschwäche und -atrophie zur Folge [4, 5, 14, 15]. Dementsprechend manifestiert sich die Erkrankung als schlaffe, atrophe Paresen der axialen Muskulatur und der proximalen Extremitätenmuskulatur [7]. Der natürliche Verlauf der SMA reicht von einer schwerwiegenden Muskelschwäche und dem Bedarf an künstlicher Beatmung bereits kurz nach der Geburt bis zu einem Auftreten von erster Muskelschwäche erst im Erwachsenenalter [2, 16, 17]. Die Symptome sowie das Ausmaß und der Zeitpunkt, zu dem von der Muskelschwäche lebenswichtige Funktionen wie die Atmung und die Nahrungsaufnahme betroffen sind, hängt stark davon ab, welcher Schweregrad der Erkrankung vorliegt (s. Abschnitt 3.2.1.3, Klassifikationsschema). Patienten mit ≤ 3 *SMN2*-Kopien haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, einen schweren Phänotyp der SMA zu entwickeln. Patienten mit SMA Typ 1 entwickeln bereits in einem Alter von < 6 Monaten Symptome, der Krankheitsverlauf ist dramatisch. Die Patienten erreichen im Prinzip keine motorischen Meilensteine und versterben früh. Die Patienten weisen in der Regel 2 *SMN2*-Kopien auf, gelegentlich jedoch auch 3 oder in sehr seltenen Fällen 4 (s. Abbildung 3-2). Neben Patienten mit SMA Typ 1, die bereits klinische Symptome aufweisen, ist Onasemnogen-Abepravovec

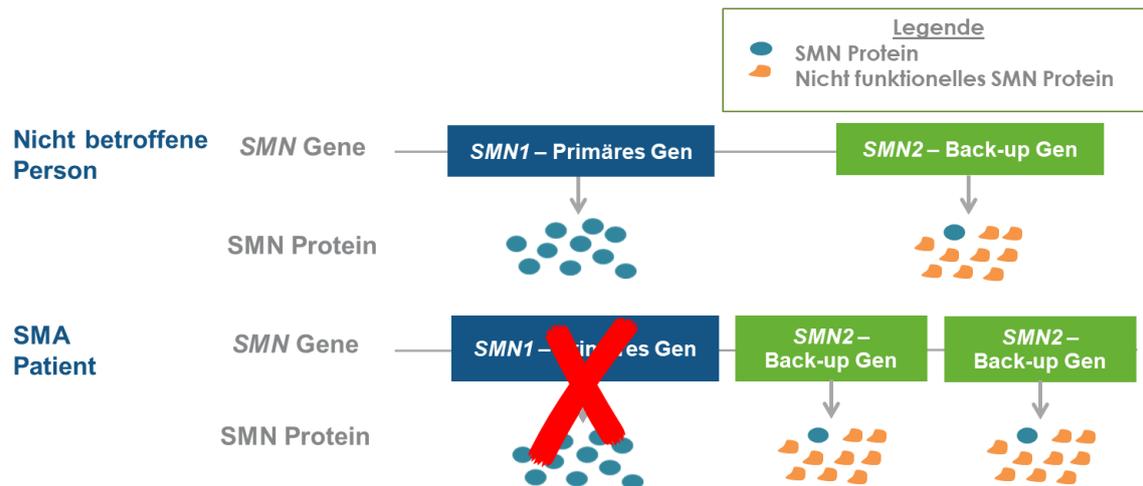
auch zur Behandlung von Patienten zugelassen, die bis zu 3 *SMN2*-Kopien aufweisen, unabhängig davon, ob in einem Alter < 6 Monate bereits Symptome aufgetreten sind [1]. Diese Patienten entsprechen in der Regel dem Phänotyp SMA Typ 1 (2 *SMN2*-Kopien) oder SMA Typ 2 (3 *SMN2*-Kopien), in seltenen Fällen aber auch SMA Typ 3. Patienten mit SMA Typ 2 haben eine Lebenserwartung von ca. 20 – 40 Jahren, lernen niemals laufen und sind zeitlebens auf einen Rollstuhl angewiesen (s. Tabelle 3-1 in Abschnitt 3.2.1.3). Jedoch ist die ursprüngliche Einteilung der SMA in Typ 1 – 4, durch die Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien (Nusinersen und Onasemnogen-Abeparvovec) nicht mehr so klar möglich (s. Abschnitt 3.2.1.3). Zur Behandlung von Patienten mit > 3 *SMN2*-Kopien, d. h. milderer Ausprägung der Erkrankung, ist Onasemnogen-Abeparvovec derzeit nicht zugelassen (s. Abschnitt 3.2.1.4, Zielpopulation).

3.2.1.2 Ursache der Erkrankung

Ursache der SMA ist eine Mutation oder Deletion der telomerischen Form des *SMN*-Gens (*SMN1*) auf Chromosom 5 (5q13) [7, 9, 16-19]. Unabhängig vom Phänotyp (Abschnitt 3.2.1.3) liegt in über 95 % der Fälle eine homozygote Deletion von *SMN1* vor [4, 9, 14, 20]. Das *SMN*-Protein, das Expressionsprodukt von *SMN1*, ist ein aus 294 Aminosäuren bestehendes Polypeptid [4]. Trotz der spezifischen Symptomatik spielt das *SMN*-Protein in allen Zellen eine wesentliche Rolle beim RNA-Splicing-Prozess [16]. Das *SMN*-Protein-Expressionslevel ist in Motoneuronen höher als in anderen Geweben, was deren besondere Anfälligkeit für den Gendefekt erklären könnte [4].

Alle Patienten besitzen mit *SMN2* zusätzlich zu *SMN1* noch eine centromerische Form des Gens in unterschiedlicher Kopienzahl [10]. Der Defekt des *SMN1*-Gens kann durch das *SMN2*-Gen nur in einem sehr begrenzten Umfang aufgefangen werden, da dieses lediglich zu einem niedrigen Grad zur Expression von intaktem *SMN*-Protein führt [21]. Die Gene *SMN1* und *SMN2* unterscheiden sich geringfügig: Der Unterschied zwischen den Genen betrifft insgesamt 5 Basenpaare und 1 Basenpaar im kodierenden Teil des Gens [4]. Der Austausch von Cytidin und Thymin [20] in der Basensequenz des kodierenden Teils des *SMN2*-Gens führt jedoch dazu, dass in ca. 90 % der Fälle Exon 7 während des Splicing-Vorgangs verloren geht (*SMN Δ 7*) [4]. Das dadurch entstehende Protein ist zu 90 – 95 % ohne Funktion [10, 11, 21, 22]. Interindividuell unterschiedlich liegen meist zwischen null und vier Kopien [7] des *SMN2*-Gens vor (bei SMA-Patienten mindestens eine Kopie¹ [4, 7, 23]).

¹ Ein komplettes Fehlen von sowohl *SMN1* als auch *SMN2* wurde bisher nicht beobachtet [22].

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

Eine höhere Kopienzahl des *SMN2*-Gens führt zu einer größeren Menge an funktionsfähigem *SMN*-Protein und korreliert stark mit dem historischen Schweregrad der Erkrankung [7, 12, 15, 16, 24]. Kinder mit nur einer Kopie des *SMN2*-Gens entwickeln zu nahezu 100 % SMA Typ 1 (Beschreibung s. Abschnitt 3.2.1.3), also die schwerste Verlaufsform², beim Vorliegen von 2 Kopien sind es noch 97,3 % (Abbildung 3-2) [25].

Zusätzlich zur Anzahl an *SMN2*-Kopien kann der Phänotyp der Erkrankung durch Modifikationen des *SMN2*-Gens beeinflusst werden. Bekannt ist z. B. eine Konversion von Guanin zu Cytidin an Position 859 in Exon7 des *SMN2*-Gens (c.859G>C). Diese Variation führt zu einer Zunahme der Exon-7-Inklusion um ca. 20 % und einer günstigeren Prognose für die betroffenen Patienten [4].

Patienten mit ≤ 3 *SMN2*-Kopien (s. Beschreibung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1.4) haben eine hohe Wahrscheinlichkeit eine schwere Ausprägung der SMA zu entwickeln, welche unbehandelt zu bedeutsamen motorischen Einschränkungen (inklusive der Unfähigkeit zu gehen) führen und mit einem hohen Risiko für respiratorische Komplikationen (Bedarf an unterstützenden Maßnahmen bei der Atmung), einem hohen Risiko mit orthopädischen Komplikationen (schmerzhafte Kontraktionen und Skoliose) und einer verringerten Lebenserwartung assoziiert ist. Feldkötter et al. 2002 untersuchten das Risiko in Abhängigkeit von der *SMN2*-Kopienzahl einen bestimmten Subtyp der SMA zu entwickeln Abbildung 3-2.

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

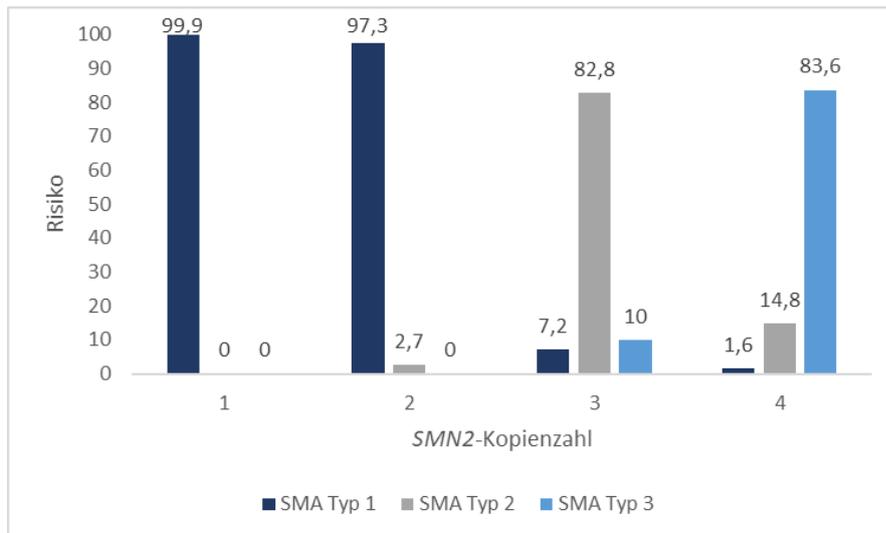


Abbildung 3-2: Risiko der Entwicklung von SMA Typ 1, 2 oder 3 in Abhängigkeit der *SMN2*-Kopienzahl (nach [25])

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

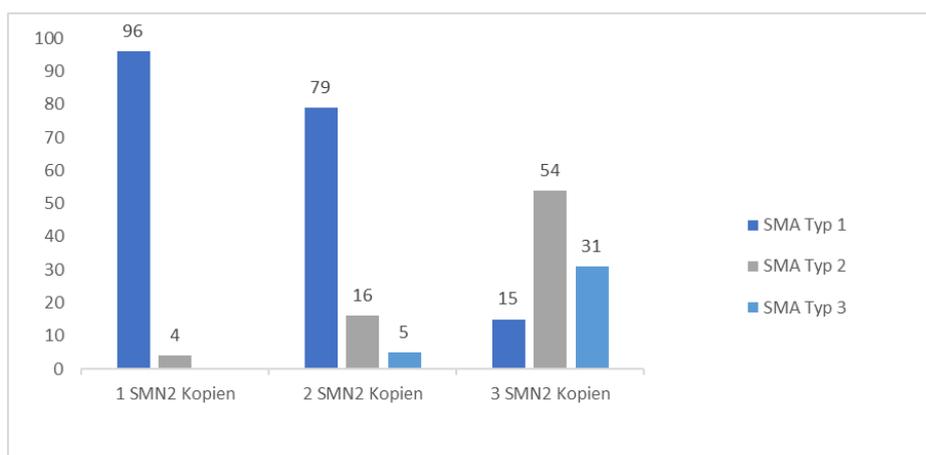


Abbildung 3-3: Prozentualer Anteil der Patienten mit SMA Typ 1 bis 3 in Abhängigkeit der *SMN2*-Kopienzahl (nach [24])

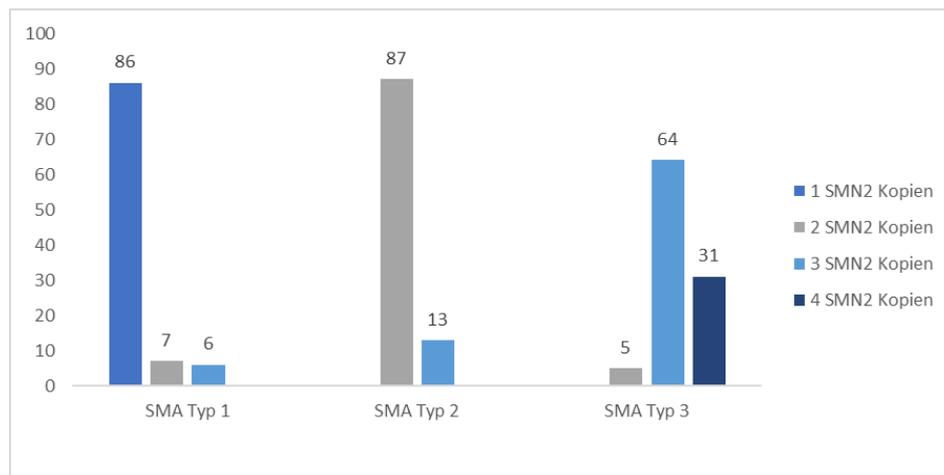


Abbildung 3-4: SMN2-Kopienzahl bei Patienten mit einem gegebenen Subtyp (nach [24])

3.2.1.3 Bisheriges Klassifikationsschema und maximal erreichte motorische Meilensteine

Das klinische Spektrum der SMA sowie das Alter, in dem sich die ersten Symptome manifestieren, ist breit [16, 26]. Historisch wird der Schweregrad der SMA danach eingeteilt, wann die ersten Symptome auftreten und welche maximale motorische Funktion erreicht wird („motorische Meilensteine“) [12]. Ursprünglich wurde die SMA in die drei Typen 1 – 3 unterteilt und wie folgt charakterisiert [4, 16, 17, 19, 27]: Patienten mit SMA Typ 1 lernen niemals sitzen, Patienten mit Typ 2 lernen zwar sitzen, aber niemals selbstständig gehen. Patienten mit SMA Typ 3 erlernen im Laufe der Entwicklung zwar selbstständig zu gehen, es kommt jedoch im späteren Verlauf, wie bei den anderen Subtypen auch, zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der motorischen Funktionen, wobei die bereits erreichten motorischen Meilensteine wieder verloren gehen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Ursprüngliche Einteilung der SMA in Subtypen

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

SMA Typ	Alter bei Auftreten der ersten Symptome		Maximale Motorfunktion	Lebenserwartung	SMN2-Kopien
(juvenile SMA, Kugelberg-Welander-Erkrankung)		3B: >3 Jahre	Gehen wird erlernt, mit Regression		
4 (adulte SMA)	>35 Jahre		Langsame Verschlechterung	Normal	4, 5

Neben der klassischen Einteilung in drei Subtypen gibt es mit SMA Typ 4 auch eine leichtere Form, die sich erst im Erwachsenenalter manifestiert [27]. Patienten mit SMA Typ 4 haben trotz schwerwiegender Symptome und einer eingeschränkten Lebensqualität eine nahezu normale Lebenserwartung. Patienten mit SMA Typ 0 haben im Gegensatz dazu in der Regel bei Geburt bereits sehr schwere Symptome und versterben meist innerhalb des ersten Lebensmonats [22, 27, 28]. SMA Typ 1 ist damit die schwerste und gleichzeitig die am häufigsten vorkommende Verlaufsform (ca. 60 % der Lebendgeburten mit SMA) [21, 29]. SMA Typ 1 wird zusätzlich von einigen Medizinern in die Unterformen 1A, 1B und 1C unterteilt³ [26], wobei die schwerste Form (1A) mit SMA Typ 0 überlappt [4].

Durch die Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, stehen nun Behandlungsoptionen für SMA-Patienten zur Verfügung, welche einen frühen Therapiebeginn erlauben. Gerade bei dieser Erkrankung ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend, je früher der Therapiebeginn, desto mehr profitiert der Patient von der Behandlung. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung bis zum Erreichen maximaler Ausfälle wäre für den Patienten mit irreversiblen Schädigungen verbunden. In Anbetracht der Art der Erkrankung empfehlen die Experten im Konsens, so früh wie möglich in den ersten Lebensmonaten mit einer Therapie zu beginnen [29]. Dementsprechend hat für die Evaluation der betrachteten Patientenpopulation die Anzahl der SMN2-Kopien einen höheren Stellenwert bekommen. Patienten mit 3 SMN2-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 2, eine klare Einteilung in die historische SMA-Typisierung ist zum Zeitpunkt der Behandlung jedoch nicht möglich, da die mögliche Krankheitsausprägung heterogen ist (SMA Typ 1, 2 oder 3) [31]. Diese Situation spiegelt sich sowohl in der Formulierung des von der EMA zugelassenen Anwendungsgebietes als auch in der Zuteilung des ICD-10 Kodes wider. Die EMA hat Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der SMA Typ 1 zugelassen, d. h. bei Patienten, die im Alter von wenigen Monaten bereits Symptome aufweisen als auch bei Patienten mit bis zu 3 SMN2-Kopien. Letztere umfassen sowohl Patienten, die nach der historischen Einteilung SMA Typ 1 entwickeln als auch Patienten mit Typ 2 und Typ 3. Auch in der ICD-10-Kodierung ist die früher und eindeutiger diagnostizierbare SMA Typ 1 von den anderen SMA-Subtypen abgegrenzt: SMA Typ 1 wurde ein eigenständiger ICD-10 Kode (G12.0) zugeordnet (Infantile spinale

³ In älteren Quellen erfolgt auch eine Einteilung in die Subtypen 1,1, 1,5 und 1,9 – eine Einteilung, die der Einteilung in 1A, 1B und 1C nahezu entspricht [30]. Der klassische SMA Typ 1-Patient ist dem Subtyp 1B bzw. 1,5 zuzuordnen [26].

Muskelatrophie, Typ I [Typ Werdnig-Hoffmann]) und alle weiteren SMA-Typen wurden unter dem ICD-10 Kode G12.1 zusammengefasst (Sonstige vererbte spinale Muskelatrophie) [32].

Im vorliegenden Dossier wird, trotz der beschriebenen Problematik, weiterhin die ursprüngliche Einteilung der SMA in die genannten Subtypen genutzt. Jedoch wird davon ausgegangen, dass z.B. mit der beschlossenen Einführung eines Neugeborenen Screenings [33-35] eine neue Klassifizierung bzw. neue Kriterien für die Behandlung der SMA eingeführt werden.

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

Onasemnogen-Abeparvovec ist zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter 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 [2, 9-11, 15, 21-23]. SMA Typ 1 ist nach der klassischen Einteilung dadurch definiert, dass die betroffenen Patienten niemals sitzen lernen (s. Abschnitt 3.2.1.3 und Tabelle 3-1) [9, 17, 36]. 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“) [4, 37]. Die Schwäche ist meist symmetrisch und die unteren Extremitäten sind stärker betroffen als die oberen Extremitäten [4, 5, 9, 19]. 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 [5]. Als Konsequenz der Schwäche der Atemmuskulatur wird typischerweise eine paradoxe Atmung beobachtet (Zwerchfellatmung mit glockenähnlicher Thoraxverformung) [4, 5, 13, 19]. 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 (Tabelle 3-1). 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 (Tabelle 3-1). Bei Patienten mit SMA Typ 3 treten die ersten Symptome erst in einem Alter von 1,5 bis 10 Jahren auf und die Patienten Erreichen den motorischen Meilenstein „freies Gehen“. Bei Patienten mit SMA Typ 3 steht somit der Erhalt der motorischen Meilensteine im Vordergrund [7].

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 [29, 38, 39]. 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 [29, 39].

3.2.1.4.1 Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Mit Ausnahme von SMA Typ 0 (und teilweise Typ 1A) sind Patienten mit SMA zum Zeitpunkt der Geburt symptomfrei. Bei allen Subtypen tritt nach dem Auftreten der ersten Symptome eine rasche Verschlechterung ein, der sich eine relativ stabile Phase bzw. langsame Progression anschließt [4, 37]. Der natürliche Verlauf der SMA Typ 1 ist durch ein frühes Auftreten von Symptomen (< 6 Monate), eine rapide Verschlechterung sowie eine geringe Lebenserwartung gekennzeichnet [2, 22, 23]. Patienten mit SMA Typ 1 erfahren einen frühen Verlust von Motoneuronen bereits in den ersten 3 Lebensmonaten mit wesentlichen weiteren Verlusten in den folgenden Monaten (im ersten halben Lebensjahr) [9, 29]. Ohne Intervention versterben die Kinder in der Regel in einem Alter von unter zwei Jahren [2, 4, 5, 8, 14, 15, 40, 41], die häufigste Todesursache sind Atemwegserkrankungen. Von der Muskelschwäche sind essentielle Funktionen wie z. B. das Saugen, Schlucken und Atmen betroffen [4, 5, 22, 23]. Durch die schwache Muskulatur ist zudem ein effektives Abhusten oraler Sekrete erschwert, was die Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen zusätzlich erhöht [5, 23].

Weitere Patienten sind solche, die Sitzen lernen, aber niemals Laufen (SMA Typ 2, in der Regel 3 *SMN2*-Kopien). Diese Patienten zeigen im natürlichen Verlauf ähnliche Symptome, wie die Patienten mit SMA Typ 1. Der Symptombeginn ist jedoch mit 6 – 18 Monaten etwas später und die Lebenserwartung ohne krankheitsmodifizierende Behandlung liegt bei 20 – 40 Jahren (Tabelle 3-1). Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien können auch eine mildere Form der SMA entwickeln, bei der die Patienten Laufen lernen, jedoch aufgrund der Verschlechterung der motorischen Funktion im Verlauf der Krankheit, dieser motorische Meilenstein wieder verloren geht. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist normal (Tabelle 3-1). Symptome wie eine eingeschränkte Lungenfunktion oder Einschränkungen der bulbären Funktionen liegen in der Regel nicht vor [7, 13].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Obwohl die Ursache der Erkrankung bereits seit den 1990er Jahren bekannt ist, gab es bis 2017 keine krankheitsmodifizierende Behandlung. Das therapeutische Konzept umfasste ausschließlich supportive Maßnahmen, wie Beatmung, künstliche Ernährung, Gehhilfen Operationen u.a. [7, 13]. Für Patienten mit SMA gibt es inzwischen krankheitsmodifizierende Therapien und die genannten Maßnahmen kommen ausschließlich ergänzend und je nach Symptomstatus zum Einsatz [42]. Auch nach Einschätzung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sind die krankheitsmodifizierenden Therapien in einem multiprofessionellen Betreuungskonzept einzusetzen und ersetzen dies nicht [43].

Bestehender therapeutischer Bedarf

Es gibt wenige Patienten in Deutschland mit einem ähnlich hohen therapeutischen Bedarf wie Patienten mit schweren Formen der SMA: Die Erkrankung ist bislang nicht heilbar und nimmt nach Auftreten der ersten Symptome einen dramatischen Verlauf (s. Abschnitt 3.2.1.4.1). Berichte über Spontanheilungen gibt es nicht. Die natürliche Lebenserwartung der Patienten mit SMA Typ 1 ist mit < 2 Jahren sehr niedrig. Die Lebensqualität der Patienten ist zudem durch die schweren Symptome extrem beeinträchtigt. Schwer betroffene Patienten können nicht rollen, nicht sitzen, den Kopf nicht heben, nicht schlucken, schlecht atmen, schlecht husten, nicht selbstständig essen. Durch die unterstützende Behandlung kann in vielen Bereichen (künstliche Ernährung, Sekretkontrolle, Beatmung) eine Linderung erreicht werden. Durch eine maximale Anwendung von Beatmungs- und Ernährungsmaßnahmen kann auch das Überleben zum Teil deutlich verlängert werden, ein Erreichen weiterer motorischer und/oder sensomotorischer Meilensteine wird dadurch jedoch nicht ermöglicht [13, 18, 36, 41]. Ohne krankheitsmodifizierende Wirkstoffe ist eine alleinige Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit SMA Typ 1 nicht das primäre Ziel der Maßnahmen, Ziel ist vielmehr, abzuwägen, mit welchen Maßnahmen die höchste Lebensqualität erreicht werden kann. Bis zur Zulassung von krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung von SMA Typ 1 stellten einige Maßnahmen (z. B. invasive Beatmung) einen Konflikt zwischen einer Verlängerung des Überlebens und einer Verlängerung des Leidens dar [5, 13] und bedurften einer sorgfältigen individuellen Abwägung [6, 13]. Patienten mit SMA Typ 2 (wahrscheinlichste Verlaufsform bei Patienten mit biallelischer Deletion und 3 *SMN2*-Kopien) haben eine Lebenserwartung von ca. 20 – 40 Jahren. Die Patienten lernen niemals laufen und sind Zeit ihres Lebens auf einen Rollstuhl angewiesen. Während ihres Lebens sind die Patienten durch skelettbezogene Ereignisse (z. B. Skoliose), durch eingeschränkte Mobilität bedingte Komorbiditäten und häufige Operationen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

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 gedeckt.

Auch die 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 [44]. Auch in Modul 4 der vorliegenden Nutzenbewertung kann ein Zusatznutzen gegenüber Nusinersen gezeigt werden (s. Modul 4).

Trotz der bestehenden Behandlungsoption der SMA besteht weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten die an der Krankheitsursache ansetzen, die schneller wirken und den Verlauf der Erkrankung aufhalten, verlangsamen oder abmildern. Jede Verbesserung des Gesundheitszustandes stellt einen enormen Zusatznutzen für die Kinder und ihre Eltern dar. Es werden Therapien benötigt, die

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

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Onasemnogen-Abeparvovec

Onasemnogen-Abeparvovec ist nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Orphan Drug), mit Zulassung wurde der Orphan-Drug-Status bestätigt [44, 45]. Onasemnogen-Abeparvovec ist eine therapeutische Innovation, der aufgrund der

überzeugenden Effekte in der Studie CL-101 2017 von der EMA der PRIME⁴-Status zuerkannt wurde. Am 15. Juli 2016 hat Onasemnogen-Abeparvovec von der FDA eine „Breakthrough Therapy Designation“ erhalten, am 27. März 2018 erfolgte dann die „SAKIGAKE Designation“ durch die Japanische Behörde. Onasemnogen-Abeparvovec durchlief somit zunächst in den USA, dann Japan und Europa aufgrund seines guten Nutzen-Risiko-Profiles, seiner Wirksamkeit und seiner hohen medizinischen und versorgungsrelevanten Bedeutung bei dringendem Behandlungsbedarf des Krankheitsbildes prioritäre Zulassungsverfahren.

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

- Verlängerung des Überlebens
- Verhinderung von frühzeitiger dauerhafter Beatmung
- Erreichen motorischer Meilensteine
- Schnellen Eintritt der Wirkung
- Einmalige intravenöse Therapie
- Ansetzen an der Krankheitsursache

Neuer Bedarf in der medizinischen Versorgung

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

⁴ PRIME = PRIority MEdicines [46]

irreversiblen Verlustes von Motorneuronen, ist das erwartete Behandlungsergebnis auch maßgeblich vom Zeitpunkt der Behandlung abhängig.

Durch die neuen Therapien wie Onasemnogen-Abeparvovec entsteht somit zusätzlich ein neuer Bedarf nach einer frühzeitigen und definitiven Diagnose, um eine frühzeitige Behandlung – möglichst vor Auftreten der ersten Symptome – zu ermöglichen [6, 9]. Basierend auf diesem Bedarf hat die Patientenvertretung mit dem Datum vom 27. August 2018 beim G-BA einen Antrag nach § 140f SGB V zur Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. B. m. § 26 SGB V gestellt [47]. In seiner Sitzung am 22. November 2018 hat der G-BA den Antrag angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet [34]. Das IQWiG hat den beauftragten Vorbericht zur Bewertung der Evidenzlage am 30. Oktober 2019 und den Abschlussbericht am 27. März 2020 veröffentlicht. Das Institut kommt zu dem Schluss, dass ein Neugeborenen Screening gerade für die schwere Verlaufsform SMA Typ 1 einen nachgewiesenen Nutzen für die Patienten hat [48, 49]. Auch der G-BA erkennt den Nutzen an und hat am 17. Dezember 2020 in seiner Sitzung die Aufnahme des Screenings auf SMA in die Früherkennungsuntersuchung bei Neugeborenen beschlossen (Inkrafttreten: 01. April 2021) [35].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Vorbemerkung zur Zielpopulation und den verschiedenen Krankheitsstadien

Für die Schätzung der Größe der Zielpopulation werden Literaturangaben zu Patienten mit SMA Typ 1 und Typ 2 herangezogen. Die Zulassung von Onasemnogen-Abeparvovec definiert die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels, differenziert abgesehen von Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 jedoch nicht zwischen Patienten, die der historischen Einteilung nach diesen Subtypen entsprechen, sondern bezieht sich auf Patienten mit bis zu 3 *SMN2*-Kopien. Patienten mit 1 oder 2 *SMN2*-Kopien entsprechen vom Phänotyp in der Regel SMA Typ 1 (s. Abschnitt 3.2.1.3), Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien entwickeln zumeist SMA Typ 2, d. h. der motorische Meilenstein freies Sitzen wird erreicht, freies Gehen jedoch nicht (siehe Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). Zu einem geringen Anteil entwickeln Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien auch SMA Typ 1 oder Typ 3 (Kugelberg-Welander-Erkrankung) (siehe

Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). Für Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien liegt die Wahrscheinlichkeit SMA Typ 3 zu entwickeln nach Feldkötter et al. bei 10 % [25]. Somit sind in der Zielpopulation auch wenige Patienten mit SMA Typ 3 enthalten, die bei der folgenden Bestimmung der Größe der Zielpopulation unberücksichtigt bleiben, was zu einer potenziellen Unterschätzung der Größe der Zielpopulation führt. Patienten mit SMA Typ 2, die 4 *SMN2*-Kopien aufweisen (siehe Abbildung 3-2, Wahrscheinlichkeit mit 4 *SMN2*-Kopien SMA Typ 2 zu entwickeln liegt nach Feldkötter et al. bei 14,8 % [25]), werden für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation hingegen berücksichtigt, obwohl sie vom Anwendungsgebiet nicht umfasst sind. Dies führt wiederum zu einer potenziellen Überschätzung der Größe der Zielpopulation. Die Auswirkung dieser vorgenommenen Vereinfachung auf die Sicherheit der Schätzung wird insgesamt als gering eingestuft und die Prävalenz und Inzidenz der SMA-Subtypen 3 und 4 im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht im Detail berücksichtigt.

Anmerkung

Diese Limitation lässt sich bei der Betrachtung der epidemiologischen Zielgrößen Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Krankheitsbild in Kombination mit der vorliegenden Zulassung nicht vermeiden. Die Klassifikationstypen, die den Angaben in publizierten epidemiologischen Studien zugrunde liegen, basieren auf den maximalen motorischen Meilensteinen, die erreicht werden. Das Klassifikationssystem stammt aus einer Zeit, in der keine medikamentösen Behandlungsoptionen für die SMA zur Verfügung standen. Mit den Zulassungen von ZOLGENSMA® und vorab Spinraza® ist diese Einteilung obsolet. Die Behandlung kann nicht verzögert werden bis motorische Meilensteine erreicht oder nicht erreicht worden sind und somit eine Einteilung nach der klassischen Definition möglich ist. Aus diesem Grund hat auch die Zulassungsbehörde das Anwendungsgebiet mit Bezug zu der *SMN2*-Kopienzahl definiert. Daher wird dem oben beschriebenen Vorgehen, der ausschließlichen Berücksichtigung von SMA Typ 1 und SMA Typ 2 gefolgt. Dieses Vorgehen entspricht der Herleitung der Zielpopulation in der Erstbewertung zu Onasemnogen-Abeparvovec [50], welches im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG nicht kritisiert wurde [51].

3.2.3.1 Prävalenz

SMA ist eine sehr seltene Erkrankung. Im Jahr 2017 wurde von Verhaart et al. eine Arbeit publiziert, in dem die vorhandene Literatur zur Prävalenz und Inzidenz systematisch recherchiert und aufbereitet wurde [27]. Diese Analyse zeigt sehr deutlich, wie auch von den Autoren ausgeführt, dass die Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer so seltenen Erkrankung mit großen Unsicherheiten behaftet ist, da einzelne Erkrankungsfälle in den beobachteten Kohorten einen großen Einfluss auf die berechneten Raten haben. Die Verwertbarkeit der Daten hängt dementsprechend in hohem Ausmaß davon ab, ob die der Auswertung zugrunde gelegte Population eine ausreichende Größe aufweist.

Tabelle 3-2: Ergebnisse zur Prävalenz von SMA Typ 1 von Verhaart et al. [27]

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

Bewertung

Ein Teil der durchgeführten Studien ist in einem Zeitraum vor 1990 durchgeführt worden, d. h. die Studien wurden durchgeführt bevor die genetische Ursache der Erkrankung entdeckt wurde. Damit beruht die Diagnose der Patienten in diesen Studien allein auf klinischen Merkmalen. In allen Untersuchungen beruhen die berechneten Raten darüber hinaus auf wenigen Erkrankungsfällen. Mit Ausnahme der Untersuchung von al Rajeh et al. liegen die angegebenen Prävalenzen in einem Bereich von 0,10 – 0,28 pro 100.000 Personen. In der genannten Arbeit von al Rajeh et al. ist die ermittelte Prävalenz höher, es liegt der Auswertung jedoch auch eine Population von lediglich 22.630 Personen zugrunde. Wie bereits ausgeführt ist aufgrund der Seltenheit eine ausreichend große Stichprobe die wesentliche Voraussetzung für die Ableitung eines verlässlichen Wertes für die Prävalenz. Unter Beschränkung auf Analysen, die sich auf eine Grundgesamtheit von mindestens 500.000 Patienten beziehen, ergibt sich eine Prävalenz von 0,10 – 0,17 pro 100.000 Einwohner. Dies entspricht den Angaben von Biogen im Rahmen der Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2017 [52] – Angaben, die letztendlich auch vom

G-BA dem zugehörigen Beschluss zugrunde gelegt wurden. Über diese Angaben legt der G-BA die Anzahl an Patienten mit SMA Typ 1 in der GKV auf 70 – 120 Patienten fest (Tabelle 3-3) [53]. Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Nusinersen nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro wird von Biogen eine Zunahme der Prävalenz für Patienten mit SMA Typ 1 angegeben. Da sie für diese Patienten einen Überlebensvorteil von 84 % sehen und Patienten aus den vorherigen Jahren weiter therapiert werden und nicht versterben [54]. Dies stellt für Wirkstoffe die als Dauertherapie verabreicht werden einen relevanten Aspekt für die Größe der Zielpopulation dar. Jedoch stellt dies keinen relevanten Aspekt für eine einmalige Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec dar. Da bereits behandelte Patienten aus den letzten Jahren nicht erneut behandelt werden.

Tabelle 3-3: Angaben zur GKV-Zielpopulation im G-BA-Beschluss zu Nusinersen [53]

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

In der Publikation von Verhaart et al. ist die Prävalenz für SMA Typ 2 in einem Bereich von 0,57 – 3,66 pro 100.000 angegeben (wiederum unter Ausschluss der Arbeit von al Rajeh et al.). In den Untersuchungen, die Populationen $\geq 1.000.000$ Personen heranziehen (Norwood et al. mit 2.991.517 und Chung et al. 2003 mit 1.335.469) liegt die Prävalenz bei 0,57 und 0,69 pro 100.000 Einwohner. Diese Werte liegen von der Größenordnung in einem ähnlichen Rahmen wie die Angaben des G-BA, der die Größe der Population der Patienten mit SMA Typ 2 auf 360 – 440 Patienten beziffert (Tabelle 3-3)⁵.

Diskussion weiterer Quellen

SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) ist in der ICD-10-Klassifizierung als G12.0 von den anderen SMA-Unterformen abgegrenzt (Tabelle 3-4). Damit sind stationäre Fälle sowohl den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhäuser zu entnehmen als auch den Todesursachenstatistiken für Deutschland. Die weiteren Unterformen der SMA sind in G12.1 unter dem Oberbegriff „sonstige vererbte spinale Muskelatrophie“ zusammengefasst, eine getrennte Auswertung basierend auf der ICD-10-Klassifizierung ist somit nur für die SMA Typ 1 möglich.

⁵ 2018 waren 71.405.000 Personen in der GKV versichert (s. unten, Abschnitt 3.2.4). 400 Patienten ergeben in Bezug auf diese Grundgesamtheit einen Wert von 0,56 Patienten pro 100.000 Personen.

Tabelle 3-4: ICD-10-GM-2020, Gruppe G12 [32]

ICD-10 Kode	Erkrankung
G12.-	Spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome
G12.0	Infantile spinale Muskelatrophie, Typ I [Typ Werdnig-Hoffmann]
G12.1	Sonstige vererbte spinale Muskelatrophie Inklusive: Progressive Bulbärparalyse im Kindesalter [Fazio-Londe-Syndrom] Spinale Muskelatrophie: distale Form Spinale Muskelatrophie: Erwachsenenform Spinale Muskelatrophie: juvenile Form, Typ III [Typ Kugelberg-Welander] Spinale Muskelatrophie: Kindheitsform, Typ II Spinale Muskelatrophie: skapuloperonäale Form
G12.2	Motoneuron-Krankheit Inklusive: Familiäre Motoneuron-Krankheiten Lateralsklerose: myotrophisch [amyotrophisch] Lateralsklerose: primär Progressive: Bulbärparalyse Progressive: spinale Muskelatrophie Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy [Kennedy-Krankheit]
G12.8	Sonstige spinale Muskelatrophien und verwandte Syndrome
G12.9	Spinale Muskelatrophie, nicht näher bezeichnet

Die Angaben in der folgenden Tabelle 3-5 entsprechen den vollstationären Patienten und Patientinnen, die im Jahr 2016 mit der Diagnose G12.0 (SMA Typ 1) im Krankenhaus behandelt wurden. Dabei handelt es sich nicht um Patienten-, sondern um Fallzahlen, d. h. für jeden neuen Krankenhausaufenthalt wird ein neuer Datensatz angelegt [55]. Eine direkte Ableitung der Prävalenz ist auf Basis dieser Daten somit nicht möglich. 50 % der Patienten mit SMA Typ 1 versterben innerhalb des ersten Jahres ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie, 90 % innerhalb der ersten zwei Lebensjahre [56], so dass die Annahme, dass nahezu jeder betroffene Patient innerhalb eines Jahres mindestens einmal stationär aufgenommen wird, plausibel ist. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen (s. Abschnitt 3.2.1.4), werden Kinder mit SMA Typ 1 relativ häufig hospitalisiert [57], weswegen von einer Mehrfachzählung eines relevanten Patientenanteils auszugehen ist. Auch in klinischen Studien werden annualisierte Hospitalisierungsraten von > 1 beobachtet (z. B. in der ENDEAR-Studie [58]). Basierend auf diesen Annahmen bzw. Beobachtungen würde die Anzahl der Hospitalisierungen als Prävalenz zu einer Überschätzung führen, die absolute Fallzahl ist somit unter 138 anzusetzen. Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Beobachtung, dass es sich bei 83 der 138 Fälle (ca. 60 %) um Kurzlieger handelt, d. h. um Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von nur 1 – 3 Tagen. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 2016 7,2 Tage. Im Gegensatz dazu wurden im Jahr 2010 mit 93 Fällen deutlich weniger Fälle registriert, jedoch mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 17,2 Tagen – ein Hinweis darauf, dass nicht die Erkrankung an sich in 2016 häufiger war,

sondern dass die Kinder im Fall einer stationären Aufnahme schneller wieder entlassen wurden, es dafür aber häufiger zu einer erneuten stationären Behandlung kam.

Tabelle 3-5: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2016, Zugriff 22.10.2018 [59]

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

Diese Argumentation wird von den später veröffentlichten Daten zum Jahr 2017 eindrucksvoll bestätigt. Im Jahr 2017 gab es mit 641 Fällen 503 Krankenhausfälle mehr als im Vorjahr, d. h. 4,6mal so viele Fälle wie im Jahr 2016. 83,3 % der Fälle waren Kurzlieger (1 – 3 Tage), s. Abbildung 3-5. Der Anstieg ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht mit einem sprunghaften Anstieg der Prävalenz verbunden, sondern mit der Einführung von Nusinersen im Juli 2017, welches intrathekal verabreicht wird und ggf. eine kurze stationäre Aufnahme der Patienten erfordert.

Tabelle 3-6: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2017, Zugriff 02.10.2019 [59]

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

Tabelle 3-7: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhäuser für das Jahr 2018, Zugriff 09.11.2020 [59]

ICD-10-4	Geschlecht	Altersgruppe				
		Insgesamt	< 1 Jahr	1-4	5 - <18	≥18
G12.0	Männlich	362	115	148	76	23
	Weiblich	319	87	123	93	16
	Insgesamt	681	202	271	169	39

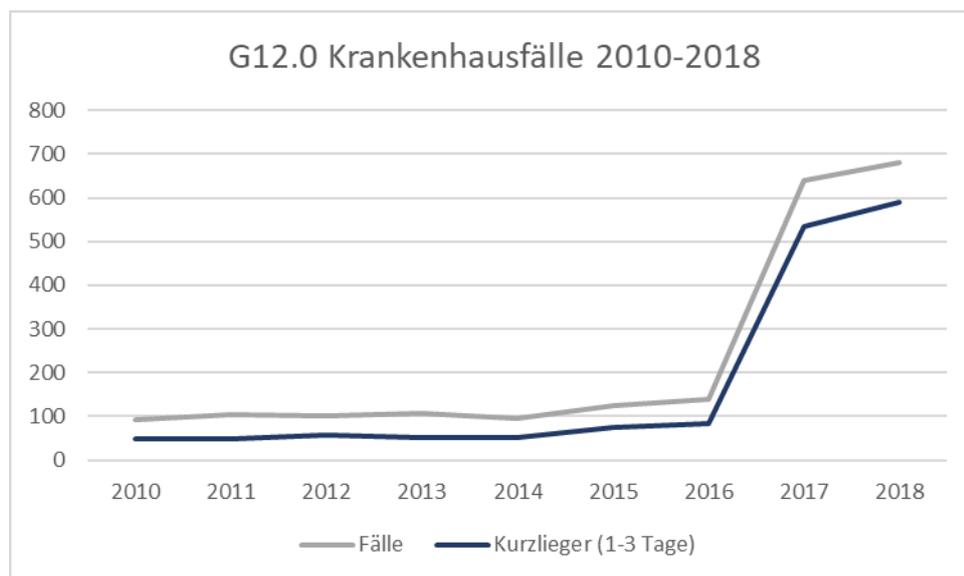


Abbildung 3-5: Krankenhausfälle von 2010 bis 2018

Im Zeitraum 2012 – 2015 verstarben in Deutschland pro Jahr ungefähr 30 Patienten an SMA Typ 1 (s. folgende Tabelle 3-8) [60]. Es werden ausschließlich die Jahre 2012 – 2015 betrachtet, da ab den Folgejahren eine krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung stand und damit die Anzahl der Verstorbenen abnimmt. Bei der Todesursachenstatistik ist im Gegensatz zu den Diagnosedaten der Krankenhäuser eine Doppelzählung der Patienten ausgeschlossen. Patienten mit SMA Typ 1 haben ohne krankheitsmodifizierende Therapie zwar eine sehr niedrige Lebenserwartung, ca. die Hälfte überlebt jedoch das erste Lebensjahr. Mit intensiver Intervention (Beatmung, künstliche Ernährung) kann dieser Anteil auch höher liegen. Somit ist die Anzahl der Patienten mit SMA Typ 1 auf einen Wert von > 30 Patienten zu schätzen.

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

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

Zusammenfassung und Bewertung

Offizielle Datenquellen, die eine exakte Angabe zur Prävalenz der Patienten mit SMA Typ 1 in Deutschland ermöglichen, liegen trotz der eindeutigen ICD-10-Klassifikation nicht vor. Daten des statistischen Bundesamtes (Krankenhausdaten sowie Angaben zu Sterbefällen) lassen jedoch eine Ober- und eine Untergrenze ableiten, innerhalb derer die Prävalenz zu schätzen ist. Demnach liegt die Anzahl der prävalenten Fälle in Deutschland innerhalb eines Bereiches von 30 und 138 Patienten. Die Angaben aus der Literatur, sowie von Biogen und dem G-BA (aus der Erstbewertung im Jahr 2017) liegen mit 70 – 120 Patienten innerhalb dieser Spanne und stellen somit eine plausible Schätzung der Prävalenz dar. Die Zunahme der Prävalenz auf Grund

von höheren Überlebensraten durch Behandlungsmöglichkeiten der SMA, welche im Rahmen der Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2020 von Biogen berücksichtigt wurde, ist für die Einmaltherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec nicht relevant. Dies spielt ausschließlich bei der Bewertung von Dauertherapien eine Rolle.

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

3.2.3.2 Inzidenz

Die Inzidenz von SMA wird in der Regel mit 1 pro 10.000 bis 1 pro 11.000 Lebendgeburten angegeben [6, 9, 21, 27]. Daten aus Deutschland (Thüringen) aus einer Erhebung von 1978 entsprechen dieser Spanne (1 zu 10.202) [61]. Es liegt eine aktuelle Publikation zu einem Pilotprojekt für ein Neugeborenen-Screening in Deutschland vor, in dem für die Inzidenzrate auf Basis eines Screenings von 165.525 Neugeborenen mit 1:7.524 ermittelt wurde (die Daten dieser Arbeit werden unten unter „Diskussion aktueller deutscher Quellen als alternative Berechnungsgrundlage“ ausführlicher diskutiert) [62]. Durch die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenencreenings auf SMA in den nächsten Jahren in Deutschland (s. Abschnitt 3.2.2), werden aktuellere und genauere Daten zur Inzidenz zur Verfügung stehen.

Tabelle 3-9: Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2013 – 2019 [63, 64]

	Jahr							Durchschnitt
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2013 – 2019
Lebendgeborene	682.069	714.927	737.575	792.141	784.901	787.523	778.090	753.889
Inzidenz 1/11.000 – 1/10.000	62 – 68	65 – 71	67 – 74	72 – 79	71 – 78	72 – 79	71 – 79	69 – 75

Ausgehend von 682.069 bis 792.141 Lebendgeburten pro Jahr ergibt sich aus den Literaturangaben (1:11.000 – 1:10.000) eine Spanne für die inzidenten Patienten von 62 – 79 Patienten⁶ pro Jahr in Deutschland (Tabelle 3-9). Diese Spanne deckt sich mit aktuell von König et al. publizierten Daten, die in einer Zeitspanne von 23 Jahren 1287 SMA-Patienten identifiziert haben, was ca. 56 Patienten/Jahr entspricht [65]. Die Auswertung basiert auf Angaben von neuromuskulären Zentren, Genetik-Instituten und Patientenregistern.

Die angegebene Inzidenzspanne umfasst sowohl Patienten mit SMA Typ 1 als auch Patienten mit weiteren Unterformen der Erkrankung (SMA Typ 2 – 4). SMA Typ 1 macht ca. 60 % der

⁶ Die Spanne ergibt sich aus dem niedrigsten Wert aus dem Zeitraum von 2013 – 2019 und dem höchsten Wert desselben Zeitraumes.

SMA-Patienten aus [20, 27, 29, 66], womit sich eine Spanne von 37 – 47 neu diagnostizierten Patienten pro Jahr ergibt (60 % von 62 – 79). SMA Typ 2 wird in den gleichen Quellen mit ca. 30 % angegeben, dies entspricht 19 – 24 Patienten/Jahr [20, 27, 29]. Basierend auf diesen Quellen entspricht die Anzahl inzidenter Patienten SMA Typ 1 und Typ 2 pro Jahr in Deutschland 56 – 71 Kindern.

Diskussion aktueller deutscher Quellen als alternative Berechnungsgrundlage

In der oben genannten Publikation von König et al. wird der Anteil an Patienten mit SMA Typ 1 als niedriger ermittelt (36,0 %), die Autoren selbst gehen jedoch aufgrund der hohen Mortalität dieser Subpopulation von einer Unterschätzung dieses Anteils aus [65]. Eine Auswertung des Pilot-Projekts zum Neugeborenen-Screening in Deutschland bestimmt den Anteil an Patienten mit 2 *SMN2*-Kopien auf 45 %, den Anteil an Patienten mit 3 *SMN2*-Kopien auf 19 % [62]. Patienten mit 2 und 3 *SMN2*-Kopien würden entsprechend 64 % der inzidenten Patienten ausmachen. Somit weichen die neueren Publikationen aus Deutschland sowohl in Bezug auf die Inzidenzrate als auch in Bezug auf den Anteil an Patienten mit verschiedenen Subtypen ab.

Die aus der Literatur entnommenen Raten, auf denen die Berechnung der Inzidenz und auch die Herleitung der Zielpopulation beruht, sind mit Unsicherheiten behaftet: Es ist teilweise unklar, was für Studien den Angaben zugrunde liegen. Andererseits handelt es sich um etablierte Angaben zur Inzidenz der Erkrankung, die auch den aktuellen Angaben des IQWiG entsprechen (Angabe einer Inzidenz von 1 : 10.000 im Bericht S18-02 zum Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie) [49]. Im Gegensatz dazu sind die aktuellen deutschen Arbeiten methodisch gut dokumentiert und beruhen auf dem aktuellen deutschen Versorgungskontext. Andererseits liegt den neuen Arbeiten eine Stichprobengröße zugrunde, die für eine so seltene Erkrankung wie SMA noch relativ klein ist. Sowohl in Bezug auf die Inzidenz als auch auf die Verteilung der verschiedenen SMA-Subtypen ist zu erwarten, dass nach Einführung des flächendeckenden Neugeborenen-Screenings in Deutschland umfassendere und belastbarere Daten erhoben werden. Legt man die Angaben von Vill et al. 2019 [62] der Berechnung der Zielpopulation zugrunde ergibt sich das folgende Bild: eine Inzidenzrate von 1:7.524 führt bei 749.856 Lebendgeborenen zu 100 inzidenten SMA-Patienten pro Jahr. 64 % mit 2 oder 3 *SMN2*-Kopien ergeben wiederum 64 Patienten pro Jahr, die für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Frage kommen. Da dieser Wert von der ermittelten Spanne von 56 – 71 Patienten abgedeckt ist, wird die auf Basis von Literaturangaben zur Inzidenz berechnete Größe der Zielpopulation trotz der diskutierten Limitationen nicht an die Angaben aus den neueren deutschen Publikationen angepasst.

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

In den nächsten 5 Jahren ist keine grundsätzliche wesentliche Änderung der Inzidenz der Erkrankung zu erwarten. Es handelt sich um eine genetische Erkrankung, deren Häufigkeit nicht durch äußerliche Faktoren wie die Lebensweise oder die Exposition gegenüber

bestimmten Erregern beeinflusst werden kann. Wie in Tabelle 3-9 angegeben, ist die Anzahl der Lebendgeborenen in den letzten Jahren tendenziell gestiegen (jährliche Steigerung um 17.164 Geburten). Geht man von einer gleichbleibenden Zunahme an Lebendgeborenen in jedem Jahr aus, steigt auch die Inzidenz der Patienten mit SMA Typ 1 entsprechend.

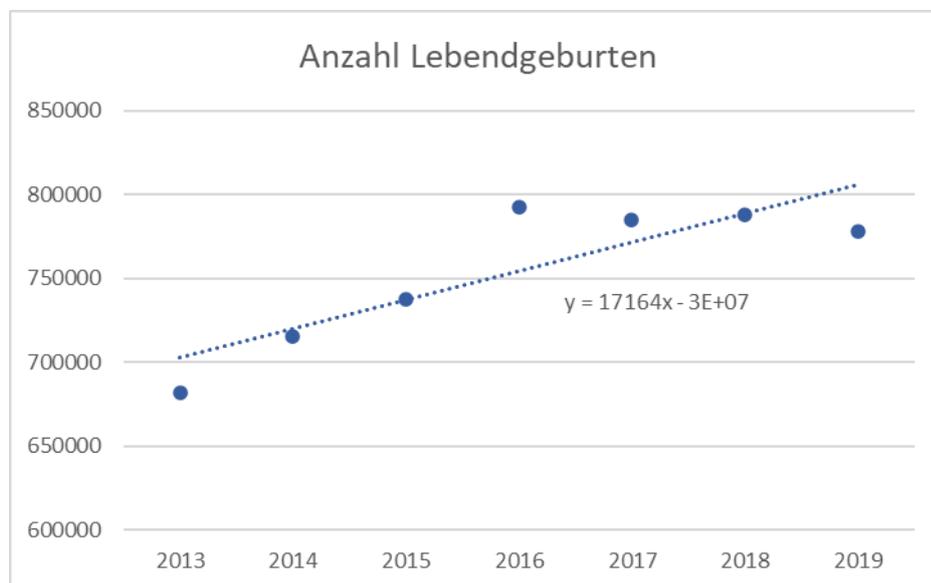


Abbildung 3-6: Steigerung der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland von 2013 bis 2019

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

	Jahr							
	2019 ^a	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b	2025 ^b	2026 ^b
Lebendgeborene	778.090	795.254	812.418	829.582	846.746	863.910	881.074	898.238
Inzidenz SMA	71 - 78	72 - 80	74 - 81	75 - 83	77 - 85	79 - 86	80 - 88	82 - 90
Inzidenz SMA Typ 1	43 - 47	43 - 48	44 - 49	45 - 50	46 - 51	47 - 52	48 - 53	49 - 54
Inzidenz SMA Typ 2	21 - 23	22 - 24	22 - 24	23 - 25	23 - 26	24 - 26	24 - 26	25 - 27

^aBeobachteter Wert [64]
^bBerechnete Werte mit Annahme einer Zunahme von 17.164 Geburten pro Jahr (s. Abbildung 3-6)

Die Prävalenz einer Erkrankung ist im Gegensatz zur Inzidenz in größerem Ausmaß auch von den vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten abhängig. Im Fall der Behandlung von SMA Typ 1 ist im Jahr 2017 mit Nusinersen der erste krankheitsmodifizierende Wirkstoff zur Behandlung der Erkrankung zugelassen worden [67]. Das IQWiG selbst geht davon aus, dass sich die Versorgungssituation in Deutschland maßgeblich geändert hat und heutzutage in der Regel direkt nach Diagnosestellung mit der Therapie begonnen wird [48]. Mit der Generatztherapie Onasemnogen-Abeparvovec steht nun zusätzlich eine Therapie zur Verfügung, die direkt an dem Gendefekt als Krankheitsursache ansetzt. Es ist davon auszugehen, dass durch diese Veränderung der Therapielandschaft das Überleben der Patienten

deutlich verlängert werden kann und damit die Prävalenz steigt. Eine fundierte Abschätzung der Auswirkungen dieses Effektes ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich.

Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ist entsprechend den Angaben in der Fachinformation nur einmalig pro Patient möglich [1], die höhere Prävalenz durch ein längeres Überleben führt deswegen langfristig nicht zu einer höheren Anzahl an Patienten, die mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden können. Aus diesen Gründen wird die zukünftige Änderung der Prävalenz im Rahmen des vorliegenden Dossiers auch nicht im Detail betrachtet und die Größe der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz berechnet (s. folgender Abschnitt 3.2.4). Dies weicht vom Vorgehen von Biogen in der erneuten Nutzenbewertung von Nusinersen im Jahr 2020/2021 ab. Jedoch stellt dies keinen Widerspruch zu dem hier gewählten Vorgehen dar, da es sich bei Nusinersen um eine Dauertherapie handelt und die Zunahme der Prävalenz durch ein längeres Überleben der Patienten in diesem Falle einen relevanten Aspekt darstellt. Dies gilt allerdings nicht für die einmalige Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec, für die die Inzidenz die relevante Basis für die Berechnung der Größe der Zielpopulation darstellt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

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

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

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

Kurzfristig betrachtet ist dieser Berechnungsansatz mit Unsicherheiten behaftet, die in Abschnitt 3.3.6 beleuchtet werden. Patienten mit 2 oder 3 *SMN2*-Kopien entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit SMA Typ 1 oder Typ 2 (s. Abschnitte 3.2.1.2 und 3.2.1.3). Bei einer langfristigen Betrachtung ist anzunehmen, dass die Patienten, bei denen eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec initiiert wird, zum Zeitpunkt der Behandlung sehr jung sind. Patienten mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 entwickeln die ersten Symptome in einem Alter von < 6 Monaten. Der Verlust der Motorneuronen ist jedoch auch bei Patienten ohne klinische Diagnose SMA Typ 1, aber mit biallelischer Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu 3 *SMN2*-Kopien irreversibel, d. h. je früher eine Behandlung erfolgt, desto größer ist der potenzielle Nutzen der Therapie. Dosierungsempfehlungen bestehen für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 2,6 und 21 kg.

Die deutsche Bevölkerung umfasste nach Angaben vom statistischen Bundesamt (Destatis) am 31.12.2019 83.166.711 Personen [68]. Im gleichen Jahr (2019) waren nach Stand vom Juli 2020 73.053.000 Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [69]. Dies entspricht einem Anteil von 87,8 %. Ausgehend von 56 – 71 inzidenten Fällen kommen entsprechend 49 bis 62 Patienten in der GKV-Population für eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Frage, was gerundet 45 – 65 Patienten entspricht.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

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

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt. Für eine Orientierung, ob aktuellere Quellen zur Verfügung stehen, wurde in MEDLINE (über PubMed) im November 2020 gesucht („spinal muscular atrophy“ AND „prevalence“) und die zitierte Publikation von Verhaart et al. 2017 als der am besten passende Treffer erhalten.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. (2013): Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. Pediatrics; 131(5):e1509-14.
3. Sproule DM, Hasnain R, Koenigsberger D, Montgomery M, De Vivo DC, Kaufmann P (2012): Age at disease onset predicts likelihood and rapidity of growth failure among infants and young children with spinal muscular atrophy types 1 and 2. Journal of child neurology; 27(7):845-51.
4. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. Muscle & nerve; 51(2):157-67.

5. 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.
6. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST (2012): Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology*; 11(5):443-52.
7. 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.
8. Cobben JM, Lemmink HH, Snoeck I, Barth PA, van der Lee JH, de Visser M (2008): Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscular disorders : NMD*; 18(7):541-4.
9. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S (2018): Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Molecular neurobiology*; 55(8):6307-18.
10. 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.
11. 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.
12. Oskoui M, Kaufmann P (2008): Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*; 5(4):499-506.
13. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. (2018): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders : NMD*; 28(3):197-207.
14. Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*; 33(4):831-46.
15. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell 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.
16. 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.
17. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B (2002): Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatric pulmonology*; 34(1):16-22.
18. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. (2007): The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*; 69(20):1931-6.
19. Ioos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B (2004): Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*; 126(3):831-7.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. Lunn MR, Wang CH (2008): Spinal muscular atrophy. *Lancet (London, England)*; 371(9630):2120-33.
24. 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.
25. 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.
26. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. (2017): Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 88(4):365-7.
27. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. (2017): Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*; 12(1):124.
28. 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.
29. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. (2018): Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of neuromuscular diseases*; 5(2):145-58.
30. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. (2018): An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*; 91(8):e696-e703.
31. European Medicines Agency (EMA) (2020): European Public Assessment Report (EPAR) zu ZOLGENSMA. [Zugriff: 28.05,2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
32. Krollner B, Krollner DM (2020): G12.- Spinale Muskelatrophie und verwandte Syndrome. [Zugriff: 27.08.2020]. URL: <https://www.icd-code.de/icd/code/G12.-.html>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beratungsverfahren: Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V; Zeitplan, Stand: 25.10.2018. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5428/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie_Zeitplan.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3585/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4617/2020-12-17_Kinder-RL_SMA.pdf.

36. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. (2018): Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*; 28(1):24-8.
37. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R (2012): Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 13(3):e161-5.
38. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. (2020): European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*; 28:38-43.
39. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. (2020): Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *Journal of neuromuscular diseases*; 7(2):97-100.
40. 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.
41. 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.
42. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. (2020): Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogen Abeparvovec - AVXS-101 [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. (Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.). *Der Nervenarzt*;
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-270 [VERTRAULICH].
44. European Medicines Agency (EMA) (2020): Orphan Maintenance Assessment Report; Zolgensma. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zolgensma-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
45. European Medicines Agency (EMA) (2015): Public summary of opinion on orphan designation; Adeno-associated viral vector serotype 9 containing the human SMN gene for the treatment of spinal muscular atrophy. [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1509-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-9-containing_en.pdf.

46. European Medicines Agency (EMA) (2018): PRIME: Priority medicines. [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.
47. Patientenvertretung im Gemeinsamen Bundesausschuss (2018): Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 25.10.2018; Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V: Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5424/2019-11-22_Einleitung-Beratungsverfahren-Screening-spinale-Muskelatrophie_Antrag-PatV.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): S18-02; Vorbericht Neugeborenen Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 14.11.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenen-Screening-auf-5q-assoziierte-SMA_Vorbericht_V1-0.pdf.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): S18-02; Abschlussbericht Neugeborenen Screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenen-Screening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf.
50. AveXis EU Ltd. (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®); Modul 3A [Zugriff: 04.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3822/2020-06-25_Modul3A_Onasemnogen-Abeparvovec.pdf.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 14.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3826/2020-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen_IQWiG_Onasemnogen_Abeparvovec-D-549.pdf.
52. Biogen GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nusinersen (Spinraza®); Modul 3. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1990/2017-06-30_Modul3A_Nusinersen.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf.
54. Biogen GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nusinersen (Spinraza®); Modul 3A. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4205/2020-12-01_Modul3A_Nusinersen.pdf.
55. Statistisches Bundesamt (2017): Fachserie 12 Reihe 6.2.1; Gesundheit Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle); 2016. [Zugriff: 19.10.2018]. URL: www.destatis.de.
56. Ziegler A, Kölker S (2018): Update zur Diagnostik und Therapie der spinalen Muskelatrophie. Forum Sanitas:31-3.
57. Bach JR, Gupta K, Reyna M, Hon A (2009): Spinal Muscular Atrophy Type 1: Prolongation of Survival by Noninvasive Respiratory Aids. Pediatric Asthma, Allergy & Immunology; 22(4):151-61.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene

- Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Nusinersen. [Zugriff: 29.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
59. Statistisches Bundesamt (2017): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur); 2016. [Zugriff: 19.10.2018]. URL: www.destatis.de.
 60. Statistisches Bundesamt (2017): Gesundheit; Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland, ausführliche 4-stellige ICD10-Klassifikation. [Zugriff: 22.10.2018]. URL: www.destatis.de.
 61. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW (1993): Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Human genetics*; 91(3):295-7.
 62. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, et al. (2019): One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *Journal of neuromuscular diseases*; 6(4):503-15.
 63. Statistisches Bundesamt (2018): Bevölkerung; Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland. [Zugriff: 22.10.2018]. URL: www.destatis.de.
 64. Statistisches Bundesamt (2020): Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: www.destatis.de.
 65. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, et al. (2019): De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet journal of rare diseases*; 14(1):152.
 66. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. (2012): Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European journal of human genetics : EJHG*; 20(1):27-32.
 67. Biogen Netherlands B.V. (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung.; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 68. Statistisches Bundesamt (2020): Bevölkerungsstand 2019. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: www.destatis.de.
 69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2020. [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Vorbemerkung

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

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

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

- Die Kosten fallen einmalig zum Beginn der Behandlung an, während die Therapieeffekte bisher für bis zu 6,2 Jahre (Mittelwert 5,2 Jahre) nachgewiesen werden konnten (s. Modul 4; Ergebnisse der LT-001).

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

Insbesondere aufgrund der Dauertherapie mit SPINRAZA[®] als zweckmäßige Vergleichstherapie müssen die potentiell lebenslangen Therapieeffekte der Einmalgabe von ZOLGENSMA[®] in die Kostenbetrachtung einfließen, damit eine verzerrte Kostendarstellung verhindert wird. Um die besondere Therapiesituation im vorliegenden Dossier adäquat abzubilden, erfolgt in den Tabellen zu Behandlungsdauer und Verbrauch in einem ersten Schritt in allen Darstellungen des Dosierungsschemas und der Therapiekosten eine Aufgliederung

zwischen dem ersten Therapiejahr („Jahr 1“) und den Folgejahren („ab Jahr 2“). Die Angaben werden in einem zweiten Schritt in Abschnitt 3.3.5 zusammengeführt. Um eine realistische Abschätzung der im Dossier geforderten Jahrestherapiekosten zu erhalten, werden die für die Therapie mit ZOLGENSMA[®] einmalig anfallenden Kosten in einem dritten Schritt auf einen 10- bis 15-Jahreszeitraum verteilt (nähere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.3.5). Dieses Vorgehen wird gewählt, um die Vergleichbarkeit mit der Dauertherapie SPINRAZA[®] herstellen zu können. Es wird hier bewusst eine konservative Abschätzung der Kosten gewählt. Das amerikanische ICER-Institut wählt für die Kostenbetrachtung einen lebenslangen Zeitraum, was zu deutlich niedrigeren Therapiekosten pro Patient und Jahr führt [3]. Diese Herausforderung sieht auch das Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen, welches in seiner Entscheidung auf die besondere Situation bei der Kostenbetrachtung hinweist: „Für die - lebenslang notwendigen - Behandlungen mit Spinraza entstehen aber Kosten iHv ca 285.000 EUR jährlich. Damit ist - im Hinblick von geschätzten Kosten für Zolgensma von ca 2.000.000 EUR einmalig nicht davon auszugehen, dass zwangsläufig Mehrkosten entstehen.“ (Beschluss vom 28.09.2020, Az. L 10 KR 542/20 B ER).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Einmalige Gabe	Jahr 1: 1 ab Jahr 2 ^a : 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (SPINRAZA®) ^b <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate (Jahr 1) Erhaltungsdosis einmal alle vier Monate (ab Jahr 2)	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^a Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.</p> <p>^b Nusinersen ist für das weitere Anwendungsgebiet der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen, d. h. auch bei Patienten mit > 3 SMN2-Kopien. Es erfolgt hier jedoch nur die Darstellung des gemeinsamen Anwendungsgebietes mit ZOLGENSMA®.</p> <p>SMA: Spinale Muskelatrophie</p>				

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

ZOLGENSMA® ist eine Gentherapie, durch die das fehlende oder defekte SMN1-Gen der Patienten mit SMA Typ 1 ersetzt wird. Das Genprodukt wird stabil in die Zellen der Patienten eingebaut und dauerhaft exprimiert, so dass auch nach einmaliger Anwendung ein anhaltender Effekt erzielt wird. Dadurch unterscheidet sich ZOLGENSMA® von konventionellen Therapien, die ihre Wirksamkeit nur in einem begrenzten Zeitraum entfalten. In der Regel wirken Arzneimittel über die Modulation molekularer Targets (z. B. Enzyme oder Rezeptoren) und eine Wirksamkeit kann so lange beobachtet werden, wie eine ausreichende Konzentration am Wirkort vorliegt. Eine längere Halbwertszeit oder eine verlangsamte Freisetzung von Wirkstoffen kann zu einer Verlängerung der Wirkdauer führen, nicht aber zu einem dauerhaften Effekt. Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec dahingegen führt zur Integration eines intakten SMN1-Transgens in den Zellkern, wo dieses langfristig vorliegt. In klinischen Studien

konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec bereits für einen mittleren Zeitraum von 5,2 Jahren gezeigt werden (zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 lagen für Patienten aus der Studie CL-101/LT-001 Daten für 4,6 – 6,2 Jahre vor⁷, s. Modul 4). Das Studienprotokoll der Langzeitstudie LT-001 sieht ein Follow-Up von 15 Jahren vor [4]. Die Phase-III-Studien CL-303 und CL-302 sind inzwischen abgeschlossen (Datenbankschluss war am 12. Dezember 2019 bzw. 16. November 2020). Weitere Phase-III-Studien laufen derzeit noch (Stand: April 2021). Bei der laufenden Studie CL-304 ist ausschließlich die Kohorte 1 (Datenbankschluss war 29. Januar 2021) abgeschlossen. Auch für die Patienten der Phase-III-Studien (CL-303, CL-302 sowie die laufenden Studien CL-304 und CL-306) ist anschließend die Aufnahme in eine weitergehende Langzeitstudie mit bis zu 15 Jahren Follow-Up geplant (Studie LT-002 [5]).

Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

Nusinersen (SPINRAZA®) ist neben Onasemnogen-Abeparvovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie zugelassen und als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im Gegensatz zu ZOLGENSMA® erfolgt die Gabe mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten; wenn klinisch angezeigt nach Sedierung des Patienten. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von SPINRAZA® eine der zu injizierenden Menge entsprechende Menge Liquor zu entnehmen. Die Behandlung sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen besitzen. In der notwendigen Aufsättigungsphase werden Dosen von 12 mg Nusinersen (5 ml) je Anwendung an den Tagen 0, 14, 28 und 63 verabreicht. Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss mit einer Dosis von 12 mg (5 ml), die alle 4 Monate intrathekal appliziert wird [7]. Demnach ergeben sich 6 Behandlungen im ersten Therapiejahr und 3 Behandlungen pro Jahr ab dem 2. Therapiejahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

⁷ Im Rahmen der Langzeitstudie LT-001.

(siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2- Kopien	Einmalige Gabe	Jahr 1: 1 ab Jahr 2 ^a : 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2- Kopien	Jahr 1: Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate ab Jahr 2: Erhaltungsdosis einmal alle vier Monate	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>^aTrotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.</p> <p>SMA: Spinale Muskelatrophie</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 3,3 x 10 ¹⁴ – 2,31 x 10 ¹⁵ vg ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 3,3 x 10 ¹⁴ – 2,31 x 10 ¹⁵ vg ab Jahr 2: 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3	Jahr 1: 12 mg (5 ml) ab Jahr 2: 12 mg (5 ml)	Jahr 1: 72 mg (30 ml) (≙ 6 DSF à 12 mg) ab Jahr 2: 36 mg (15 ml) (≙ 3 DSF à 12 mg)
*Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt. DSF: Durchstechflasche; SMA: Spinale Muskelatrophie; vg: Vektorgenom(e)				

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) 1,1 x 10¹⁴ Vektorgenome (vg) pro Kilogramm Körpergewicht (KG). In der Fachinformation sind Dosierungsempfehlungen für Kinder mit einem Körpergewicht von 2,6 bis 21,0 kg angegeben. Diese Angaben sind der Berechnung des Verbrauchs pro Gabe ZOLGENSMA® zugrunde gelegt und ergeben eine einmalige Dosis von 3,3 x 10¹⁴ bis 2,31 x 10¹⁵ vg (jeweils mit der Obergrenze einer Gewichtsspanne berechnet s. Tabelle 3-16).

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

In Tabelle 3-16 ist zudem angegeben, wie viele Durchstechflaschen laut Fachinformation für einen Patienten benötigt werden. Das Medikament ZOLGENSMA[®] wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Zur Bestimmung des entsprechend der Fachinformation empfohlenen Dosisvolumens wird das Körpergewicht des Patienten im Zeitraum von maximal 14 Tagen vor Therapiedurchführung bestimmt, auf 0,1 kg Messgenauigkeit aufgerundet und nachfolgend dem jeweiligen Gewichtsbereich zugeordnet. Das entsprechend der Fachinformation empfohlene Dosisvolumen für jeden Gewichtsbereich wird mittels der jeweiligen oberen Gewichtsgrenze dieses Bereichs ermittelt. Die dafür zugrunde liegende Nominaldosis liegt bei $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Körpergewicht bei einer Konzentration von $2,0 \times 10^{13}$ vg/ml des Medikaments. Unter Berücksichtigung dieser Angaben werden 5,5 ml pro kg Körpergewicht ($5,5 \text{ ml} = 1,1 \times 10^{14} \text{ vg} \times 1 \text{ kg} / 2,0 \times 10^{13} \text{ vg}$) bzw. 8,25 ml pro 1,5 kg Körpergewicht ($8,25 \text{ ml} = 5,5 \text{ ml} \times 1,5$) dosiert.

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

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

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Anzahl 5,5-ml-Durchstechflaschen	Anzahl 8,3-ml-Durchstechflaschen	Durchstechflaschen pro Karton	PZN
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	0	2	2	15995448
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	2	1	3	15995454
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	1	2	3	15995460
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8	0	3	3	15995477
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5	2	2	4	15995508
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3	1	3	4	15995514

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Anzahl 5,5-ml-Durchstechflaschen	Anzahl 8,3-ml-Durchstechflaschen	Durchstechflaschen pro Karton	PZN
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0	0	4	4	15995543
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8	2	3	5	15995566
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5	1	4	5	15995572
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3	0	5	5	15995419
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0	2	4	6	15995425
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8	1	5	6	15995431
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5	0	6	6	16204727
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3	2	5	7	16204733
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0	1	6	7	16204756
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8	0	7	7	16204762
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5	2	6	8	16204779
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3	1	7	8	16204785
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0	0	8	8	16204791
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8	2	7	9	16204816
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5	1	8	9	16204822
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3	0	9	9	16204839
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0	2	8	10	16514273
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8	1	9	10	16514296
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5	0	10	10	16514310
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3	2	9	11	16514327
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0	1	10	11	16514333
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8	0	11	11	16514385
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5	2	10	12	16514391
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3	1	11	12	16514422
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0	0	12	12	16514439
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8	2	11	13	16514445
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5	1	12	13	16514451
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3	0	13	13	16514468
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0	2	12	14	16514474
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8	1	13	14	16514480
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5	0	14	14	16514497

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) Infusionslösung	PZN: 15995448; Infusionslösung 8,3 ml x 2 2.314.550,00 € ^a	2.314.550,00 € ^a (Der Preis einer Packung Onasemnogen-Abeparvovec versteht sich inkl. 19 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus
	PZN: 15995454; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 1 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995460; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 2 2.314.550,00 € ^a	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN: 15995477; Infusionslösung 8,3 ml x 3 2.314.550,00 € ^a	1.945.000,00 € Produktpreis (KHAEP) und 369.550,00 € Mehrwertsteuer zusammen.)
	PZN: 15995508; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 2 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995514; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 3 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995543; Infusionslösung 8,3 ml x 4 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995566; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 3 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995572; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 4 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995419; Infusionslösung 8,3 ml x 5 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995425; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 4 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 15995431; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 5 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204727; Infusionslösung 8,3 ml x 6 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204733; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 5 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204756; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 6 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204762; Infusionslösung 8,3 ml x 7 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204779; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 6 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204785; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 7 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204791; Infusionslösung 8,3 ml x 8 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204816; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 7 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16204822; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 8 2.314.550,00 € ^a	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN: 16204839; Infusionslösung 8,3 ml x 9 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514273; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 8 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514296; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 9 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514310; Infusionslösung 8,3 ml x 10 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514327; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 9 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514333; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 10 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514385; Infusionslösung 8,3 ml x 11 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514391; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 10 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514422; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 11 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514439; Infusionslösung 8,3 ml x 12 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514445; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 11 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514451; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 12 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514468; Infusionslösung 8,3 ml x 13 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514474; Infusionslösung 5,5 ml x 2 + 8,3 ml x 12 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514480; Infusionslösung 5,5 ml x 1 + 8,3 ml x 13 2.314.550,00 € ^a	
	PZN: 16514497; Infusionslösung 8,3 ml x 14 2.314.550,00 € ^a	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nusinersen (SPINRAZA [®]) <i>Injektionslösung</i>	PZN: 12561175; Injektionslösung 12 mg (5 ml) 1 Stück N1 89.770,63 €	89.770,63 € (Der Preis einer Packung Nusinersen versteht sich inkl. 19 %)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
		Mehrwertsteuer und setzt sich aus 75.437,50 € Produktpreis (KHAEP bzw. Erstattungsbetrag) und 14.333,13 € Mehrwertsteuer zusammen.)
<p>^a Pro Infusion wird eine Packung verbraucht, der Preis ist für jede Packungsgröße identisch. AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer; KHAEP: Krankenhauseinkaufspreis</p>		

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

Vorbemerkung

Den beschlossenen Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V in Verbindung mit der Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V sowie auch dem Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. sind zu entnehmen, dass die Gabe von ZOLGENSMA[®] aktuell im Krankenhaus erfolgt, um alle Vorgaben erfüllen zu können [8-10]. Die Gabe von SPINRAZA[®] erfolgt derzeit ebenfalls vorrangig stationär, da die sehr jungen Patienten z.T. sediert werden und nach der Lumbalpunktion nachbeobachtet werden müssen. Auch der G-BA weist in den Tragenden Gründen zur Qualitätssicherungsmaßnahme darauf hin, dass die derzeit verfügbaren medikamentösen Therapien in der SMA überwiegend stationär angewendet werden [11]. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten für ZOLGENSMA[®] und SPINRAZA[®] im stationären Sektor dargestellt, um die Versorgungsrealität und die für die GKV entstehenden Kosten adäquat abzubilden.

Im stationären Sektor erfolgt die Abrechnung zwischen Krankenhäusern und Kostenträgern von Leistungen über das DRG⁸-Fallpauschalensystem. Die Höhe der DRG-Fallpauschale richtet sich hauptsächlich nach Krankheitsart (Diagnose), Operation und Schweregrad der Erkrankung. Für bestimmte aufwändige Arzneimittel, einzelne Leistungen und Leistungskomplexe werden Zusatzentgelte vereinbart. Alle weiteren Kosten (exkl. Pflegepersonalkosten) die bei der Krankenhausbehandlung des Patienten anfallen, sind mit der DRG-Fallpauschale (konkreter

⁸ Diagnosis Related Groups

aG-DRG⁹) abgedeckt. Entsprechend sind auch keine Herstellerrabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V bei der Kostenkalkulation für die GKV abzuziehen [12].

Angaben zu Handelsformen und Preisinformationen wurden dem ABDA-Artikelstamm¹⁰ (Online-Version) zum aktuellsten verfügbaren Stand entnommen (Stand: 15.04.2021). Für die hier vorgenommene Kostendarstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.

Kosten für Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

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

Der Produktpreis (KHAEP) beträgt für jeden Patienten 1.945.000,00 € (Packungspreis unabhängig vom Gewicht des Patienten). Zusätzlich fällt auf den Produktpreis die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % an, sodass sich Kosten für die GKV pro Packung in Höhe von 2.314.550,00 € ergeben (= 1.945.000,00 € x 1,19).

Diese Kosten müssen jedoch nicht von der jeweiligen Einzelkasse des Patienten vollumfänglich getragen werden, sondern werden mittels des Risikopools nach § 268 SGB V, der mit dem „Gesetz für eine faire Kassenwahl in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)“ (GKV-FKG) eingeführt wurde und seit 01. Januar 2020 gilt, anteilig ausgeglichen.

Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

Der KHAEP und zugleich geltende Erstattungsbetrag (EB) gemäß § 130b SGB V einer Packung 5 ml Packung SPINRAZA® (mit 12 mg Nusinersen) beläuft sich auf 75.437,50 €. Zusätzlich fällt auf den Produktpreis ebenfalls die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % an, sodass sich Kosten für die GKV pro Packung in Höhe von 89.770,63 € ergeben (= 75.437,50 € x 1,19). Diese Kosten für die GKV entsprechen außerdem der Höhe des beispielhaft veröffentlichten Zusatzentgelt ZE2021-165 der Charité für das Jahr 2021 [13]. Generell werden die Zusatzentgelte für die Gabe von Nusinersen jedoch noch krankenhausesindividuell vereinbart und sind nicht öffentlich einsehbar [14].

⁹ aG-DRG beschreibt die Diagnosis Related Groups, die sich auf das seit 2020 bestehende System ohne Pflegepersonalkosten („a“ steht für ausgegliedert) beziehen.

¹⁰ Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Laboruntersuchungen				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) Infusionslösung	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1	Test auf Adenoviren-Antikörper (Ausgangs-Laboruntersuchung) (der Test wird vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt)	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Leberwerte (Ausgangs-Laboruntersuchung und Monitoring): - GOT (GOP: 32069) - GPT (GOP: 32070) - Bilirubinwerte (GOP: 32058)	Jahr 1: 9 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 9 ab Jahr 2: 0
		Kreatininwerte (Ausgangs-Laboruntersuchung): - mittels Jaffé-Methode (GOP: 32066) - enzymatische Messung (GOP: 32067)	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
		Großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl (Ausgangs-Laboruntersuchung) (GOP: 32122)	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 1 ab Jahr 2: 0
		Monitoring der Thrombozytenzahl (GOP: 32037)	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 8 ab Jahr 2: 0
		Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronarem Syndrom) (Ausgangs-Laboruntersuchung und Monitoring) (GOP: 32150)	Jahr 1: 4 ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 4 ab Jahr 2: 0
Begleitmedikation				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) Infusionslösung	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Prednisolon	Jahr 1: Kontinuierlich für 59 Tage (zusammengesetzt aus 1 Tag Prämedikation, 30 Tage Postmedikation und 28 Tage Ausschleichen der Therapie) ab Jahr 2: 0	Jahr 1: 59 ab Jahr 2: 0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Intrathekale Gabe von Nusinersen	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3	Jahr 1: 6 ab Jahr 2: 3
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	zusätzliche stationäre Aufenthalte zur Gabe von Nusinersen (aG-DRG-B85D oder aG-DRG-B85B)	Jahr 1: 5 x zusätzlich ¹ ab Jahr 2: 3 x zusätzlich ¹	Jahr 1: 5 ab Jahr 2: 3
<p>SMA: Spinale Muskelatrophie; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, andere Bezeichnung für das Enzym Aspartat-Aminotransferase (AST); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, andere Bezeichnung für die Alanin-Aminotransferase (ALT)</p> <p>¹ Hier werden nur die zusätzlichen Krankenhausaufenthalte im Vergleich von SPINRAZA® mit ZOLGENSMA® angesetzt. Bei ZOLGENSMA® ist aufgrund der einmaligen Gabe 1 Krankenhausaufenthalt nötig, während bei SPINRAZA® im ersten Jahr zusätzlich zum ersten Aufenthalt weitere 5 bzw. ab dem zweiten Jahr 3 Krankenhausaufenthalte für die Verabreichung nötig werden. Weitere Krankenhausaufenthalte, abgesehen von der Verabreichung des Arzneimittels, aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten sind sowohl für ZOLGENSMA® als auch für SPINRAZA® gleichermaßen möglich und werden daher hier nicht aufgeführt.</p>				

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

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

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

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

- AAV9-Antikörpertest mit einem entsprechend validierten Test

- Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gesamtbilirubin
- Kreatinin
- Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl)
- Monitoring der Thrombozytenzahl
- Troponin-I

Des Weiteren wird gemäß Fachinformation die Gabe von Kortikosteroiden (Begleitmedikation mit bspw. Prednisolon) empfohlen, um eine Abschwächung der Immunantwort gegen das Kapsid des AAV9 zu erreichen.

AAV9-Antikörper-Test

Vor der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) wird ein Test auf AAV9-Antikörper empfohlen. Die Antikörper-Titer sollten in einem Bereich < 1:50 liegen. Bei höheren Antikörper-Titern von Werten > 1:50 ist unklar, ob und unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) sicher und wirksam angewendet werden kann. Da es sich um eine innovative Therapie handelt, ist dieser Gentherapie-spezifische Test noch nicht im EBM¹¹-Katalog enthalten. Der Test ist Voraussetzung für die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) und wird vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt, so dass der GKV keine zusätzlichen Kosten entstehen.

Leberwerte (Ausgangs-Laboruntersuchung und Monitoring)

Laut Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) kann die Anwendung mit einer Erhöhung der Transaminase-Werte einhergehen. Daher sollten die entsprechenden Leberwerte über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Infusion überwacht werden oder, wenn notwendig, bis die Werte wieder im Normalbereich liegen. Zudem soll vor Verabreichung von ZOLGENSMA[®] eine Ausgangsuntersuchung der Leberwerte erfolgen. Für das Monitoring der Transaminase-Werte werden die GOP 32069 für den Test der GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, neuer: Aspartat-Aminotransferase) und GOP 32070 für den Test der GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, neuer: Alanin-Aminotransferase) laut EBM-Katalog angesetzt [15]. Als angemessener Zeitabstand für eine gründliche Überwachung der Leberwerte wird in den ersten 30 Tagen eine wöchentliche (4x) und in den darauffolgenden 60 Tagen nach Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) eine Testung der Transaminasen alle 2 Wochen (4x) angesetzt. Somit ergeben sich inklusive der Ausgangsuntersuchung insgesamt 9 Testungen der Transaminasen über einen Zeitraum von 3 Monaten.

¹¹ EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Neben den Transaminasen sollten laut Fachinformation ebenfalls die Bilirubinwerte (GOP 32058) vor Verabreichung von ZOLGENSMA[®] (1x) sowie über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich überwacht werden (4x). Im Anschluss sollten wie beim Monitoring der Transaminasen auch die Bilirubinwerte über weitere 60 Tage alle 2 Wochen beobachtet werden (4x). Wenn das Ausschleichen des Steroids länger dauert, sollten die Bilirubinwerte bei Bedarf länger überwacht werden, bis sie auf die prätherapeutischen Werte zurückgegangen sind.

Kreatininwerte

Als weitere erforderliche Leistung der Ausgangs-Laboruntersuchungen wird in der Fachinformation die Messung des Kreatinins (GOP: 32066 mittels Jaffé-Methode oder GOP: 32067 enzymatische Messung) benannt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen, und die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec sollte sorgfältig überlegt werden [6].

Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) und regelmäßiges Monitoring der Thrombozytenzahl

In den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurde ein vorübergehender Rückgang der Thrombozytenzahl sowie ein geringfügiger Anstieg des kardialen Troponin-I-Levels beobachtet. Die niedrigsten Plättchenzahlen werden in der ersten Woche nach Infusion beobachtet. Dementsprechend wird eine Ausgangsuntersuchung mittels großen Blutbildes und anschließende Überwachung der Thrombozytenzahl für 3 Monate nach der ZOLGENSMA[®]-Infusion empfohlen. Sollten die Thrombozytenwerte nach diesem Zeitraum noch unterhalb des Normwertes liegen, kann eine längere Überwachung sinnvoll sein. Gemäß Fachinformation wird ein großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl (GOP: 32122) vor der Verabreichung von ZOLGENSMA[®] und weitere Thrombozytenzählungen (GOP: 32037) für die ersten vier Wochen wöchentlich angesetzt sowie alle 2 Wochen für den zweiten und dritten Monat. Insgesamt wird daher die Ausgangsuntersuchung des großen Blutbildes einmalig und für das Monitoring der Thrombozyten 8 Messungen über 3 Monate angesetzt.

Monitoring der Troponin-I-Konzentration

Die klinische Relevanz eines transienten Anstiegs von Troponin-I ist nicht bekannt. Eine Überwachung für einen Zeitraum von 3 Monaten nach der Infusion ist empfohlen. Eine EBM-Ziffer zum allgemeinen Monitoring der Troponin-I-Level findet sich in der aktuellen Version des EBM-Katalogs nicht. Exemplarisch wird die GOP 32150 (Troponin-I-Test bei akutem koronarem Syndrom) mit insgesamt 4 Testungen (Ausgangsuntersuchung und anschließend einmal im Monat) berechnet.

Begleitmedikation mit Prednisolon

Die Erhöhung der Transaminasen war in den Studien transient und mit einer Prednisolon-Begleitmedikation behandelbar. Eine präventive Behandlung mit Prednisolon ist dementsprechend in der Fachinformation implementiert. Es wird empfohlen, Prednisolon (oral) als Prämedikation in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag 24 Stunden vor der Gabe von ZOLGENSMA[®] zu verabreichen [6]. Darüber hinaus sollten die Patienten 30 Tage nach der

Gabe von ZOLGENSMA® weiter mit Prednisolon (oral) in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag behandelt werden (Postmedikation). Wenn die klinische Untersuchung sowie die Bilirubinwerte unauffällig sind und die Werte für Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT) und Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) am Ende der 30tägigen Nachbehandlung unterhalb des doppelten oberen Normalwerts (ULN) liegen, kann das Prednisolon über 4 Wochen ausgeschlichen werden. Bei Patienten, bei denen die Werte höher als der doppelte obere Normalwert liegen, sollte die Therapie mit Prednisolon fortgesetzt werden, bis sich die Werte normalisiert haben. Im Anschluss sollte ebenfalls mit der 4wöchigen Ausschleichphase begonnen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Prednisolon-Therapie und der individuellen Dosierung in der Ausschleichphase ist eine exakte Berechnung der anfallenden Kosten nicht möglich. Die Kosten einer solchen individuellen oralen Glucocorticoid-Therapie werden auch vom G-BA in der Regel nicht quantifiziert (z. B. in der Indikation Asthma [16-18]).

Tabelle 3-19: Prednisolon-Behandlungsmodus

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

Zusätzliche GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

SPINRAZA® wird laut Fachinformation als eine intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten mittels Lumbalpunktion appliziert [7]. Vor der Anwendung wird empfohlen, eine der Injektion von SPINRAZA® entsprechende Menge Liquor zu entnehmen. Für die intrathekale Gabe von Nusinersen wurde ein Zusatzentgelt in den Fallpauschalenkatalog des G-DRG 2019 aufgenommen (ZE2019-165) und in 2020 ein OPS-Code eingeführt (6-00a.d: Applikation von Medikamenten, Liste 10; Nusinersen, intrathekal). Das Zusatzentgelt für die

Gabe von Nusinersen wurde bereits in Abschnitt 3.3.3 angeführt, da mit dem Zusatzentgelt sowohl die Arzneimittelkosten als auch potentielle Kosten für die Gabe des Arzneimittels umfasst werden. Aufgrund der mangelnden Differenzierbarkeit zwischen Arzneimittel- und Applikationskosten kann hier keine Quantifizierung der Kosten für die intrathekale Gabe von SPINRAZA[®] erfolgen.

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

Weitere zusätzliche Kosten für SPINRAZA[®] im Vergleich zu ZOLGENSMA[®] ergeben sich durch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und den damit verbundenen Kosten, die im Rahmen der Verabreichung der Medikamente anfallen. Hiervon abzugrenzen sind weitere mögliche Krankenhausaufenthalte zur 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. Der erste Krankenhausaufenthalt zur Gabe des Arzneimittels fällt gleichermaßen für die SMA-Patienten beim zu bewertenden Arzneimittel und bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Anschließend treten jedoch für ZOLGENSMA[®] keine weiteren Kosten für die Arzneimittelgabe auf. Für SPINRAZA[®] hingegen folgen im ersten Jahr 5 weitere stationäre Aufenthalte und in den folgenden Jahren jeweils 3 weitere Krankenhausaufenthalte, die ebenfalls mit Kosten verbunden sind. Die Kosten für einen stationären Aufenthalt lassen sich näherungsweise über die aG-DRG B85D (Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose) oder ggf. die aG-DRG B85B (Degenerative Krankheiten des Nervensystems mit äußerst schweren oder schweren CC) unter der Annahme, dass es sich um Normallieger handelt, ermitteln. Dies sind die beiden möglichen Basis-aG-DRG, die für Patienten mit der Hauptdiagnose SMA (ICD-Code G12.0 oder G12.1) ausgelöst werden können [14]. Weitere zusätzliche Krankenhausaufenthalte aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten unabhängig von der Verabreichung des Arzneimittels sind sowohl für ZOLGENSMA[®] als auch für SPINRAZA[®] gleichermaßen möglich und werden daher, wie oben erwähnt, hier nicht aufgeführt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Test auf Adenoviren-Antikörper (Ausgangs-Laboruntersuchung)	0 € ^a
Leberwerte (Ausgangs-Laboruntersuchung und Monitoring): - GOT (GOP: 32069) - GPT (GOP: 32070) - Gesamtbilirubin (GOP: 32058)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Kreatininwerte (Ausgangs-Laboruntersuchung): - mittels Jaffé-Methode (GOP: 32066) - enzymatische Messung (GOP: 32067)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl (Ausgangs-Laboruntersuchung) (GOP: 32122)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Monitoring der Thrombozytenzahl (GOP: 32037)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronarem Syndrom) (Ausgangs-Laboruntersuchung und Monitoring) (GOP: 32150)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Begleitmedikation	
Prednisolontherapie	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Intrathekale Gabe von Nusinersen	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Stationärer Aufenthalt: aG-DRG-B85D inkl. Pflegeerlöse	2.040,00 € (aG-DRG) und 573,64 € (Pflegeerlös)
Stationärer Aufenthalt: aG-DRG-B85B inkl. Pflegeerlöse	3.907,50 € (aG-DRG) und 1.744,90 € (Pflegeerlös)
^a Wird von Novartis Gene Therapies (vormals AveXis) zur Verfügung gestellt. ^b Nach § 5 Abs. 2 Satz 3 FPV 2019 gültig bis zum Beginn des Wirksamwerdens der neuen Budgetvereinbarung. SMA: Spinale Muskelatrophie; AAV9-Antikörper: Adeno-assoziiierter Virus-Antikörper; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

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

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

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

Im Krankenhaus erfolgt keine gesonderte Vergütung der angesetzten zusätzlichen GKV-Leistungen, da alle Kosten (exkl. Pflegepersonalkosten) mit der aG-DRG abgegolten sind. Es wurde bereits ein neuer OPS-Code beim BfArM für 2022 beantragt, um die Gabe von ZOLGENSMA® zukünftig im Klassifizierungssystem adäquat abbilden zu können. Zusätzlich kann die Gabe von ZOLGENSMA® als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) angesetzt werden (Status 1 für 2021 erteilt), die sich jedoch aktuell noch nicht monetär bewerten lässt, da ein krankenhausindividuelles Entgelt vereinbart wird. Dementsprechend können für ZOLGENSMA® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzt werden. Näherungsweise werden jedoch die Angaben aus dem ambulanten Bereich anhand des EBM-Katalogs und der Lauer-Taxe herangezogen, um eine Quantifizierung der Größenordnung vornehmen zu können und Transparenz zu schaffen.

Für die Überwachung der GOT, GPT, des Bilirubins und der Thrombozyten fallen laut EBM jeweils 0,25 € pro Testung an, während für die Troponin-I Testung 11,25 € anfallen können. Für die Messung des Kreatinins können 0,25 € (Jaffé Methode) bis 0,40 € (enzymatische Messung) angesetzt werden. Für das große Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl können gemäß EBM-Katalog 1,10 € angesetzt werden.

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

Zusätzliche GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

Im Folgenden werden die zusätzlichen GKV-Leistungen aufgrund zusätzlicher Krankenhausaufenthalte ausschließlich aufgrund der Verabreichung von SPINRAZA® aufgeführt. Die anzusetzenden zwei möglichen Basis-DRG, die für Patienten mit der Hauptdiagnose SMA (ICD-Code G12.0 oder G12.1) ausgelöst werden können, werden im Folgenden quantifiziert. Die Liegezeit wird beispielhaft entsprechend der mathematisch gerundeten mittleren Verweildauer auf ganze Tage angenommen. Es ergeben sich folgende Erlöse basierend auf dem vorläufigen Bundesbasisfallwert von 2021 in Höhe von 3.750,00 €¹² und einem Pflegeentgeltwert von 163,09 €:

- B85D - Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC oder ein Belegungstag, ohne komplexe Diagnose

¹² Die Berechnung der erfolgt mittels fiktivem Bundesbasisfallwert in Höhe von 3.750 €. Gemäß der ab dem 1. Januar 2021 gelten Fassung des § 10 KHEntgG wird der Bundesbasisfallwert erst bis zum 31. März eines jeden Jahres veröffentlicht und stand daher zu dem Zeitpunkt der Erstellung dieser Unterlage nicht zur Verfügung.

- aG-DRG-Entgelt: 2.040,00 €
- Mittlere Verweildauer: 4,4 Tage
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2-10 Tage
- Pflegeerlös pro Tag: 143,41 € (insgesamt: 4 x 143,41 € = 573,64 €)
- B85B - Degenerative Krankheiten des Nervensystems mit äußerst schweren oder schweren CC, mehr als ein Belegungstag, ohne komplexe Diagnose, ohne hochkomplexe Diagnose, ohne bestimmte aufwendige / hochaufwendige Behandlung
 - aG-DRG-Entgelt: 3.907,50 €
 - Mittlere Verweildauer: 9,9 Tage
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 3-21 Tage
 - Pflegeerlös pro Tag: 174,49 € (insgesamt: 10 x 174,49 € = 1.744,90 €)

Informationen zu den Bewertungsrelationen und den Verweildauern wurden aus dem Fallpauschalen-Katalog 2021 entnommen [14].

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Test auf AAV9-Antikörper	- ^a
		Leberwerte: - GOT (GOP: 32069) - GPT (GOP: 32070) - Bilirubin (GOP: 32058)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Kreatininwerte: - mittels Jaffé-Methode (GOP: 32066) - enzymatische Messung (GOP: 32067)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
		Großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl (GOP: 32122)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
		Thrombozytenzählung (GOP: 32037)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
		Troponin I und/oder Troponin T auf einem vorgefertigten Reagenzträger (bei akutem koronarem Syndrom) (GOP: 32150)	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Begleitmedikation			
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Prednisolon	Jahr 1: Patientenindividuell unterschiedlich ab Jahr 2 ^b : 0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Intrathekale Gabe von Nusinersen	keine gesonderten Kosten im stationären Bereich
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	zusätzliche stationäre Aufenthalte zur Gabe von Nusinersen (aG-DRG-B85D oder aG-DRG-B85B inkl. Pflegeerlöse)	Jahr 1: 13.068,20 € - 28.262,00 € Ab Jahr 2: 7.840,92 € - 16.957,20 €
<p>^a Wird von Novartis Gene Therapies (vormals AveXis) zur Verfügung gestellt.</p> <p>^b Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.</p> <p>SMA: Spinale Muskelatrophie; AAV9-Antikörper: Adeno-assoziiierter Virus-Antikörper; GOP:</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase			

Tabelle 3-21 gibt die pro Jahr entstehenden Kosten der mit der Therapie assoziierten zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen für ZOLGENSMA[®] fallen nur im ersten Therapiejahr an (einmalige Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec) und betragen insgesamt im ambulanten Bereich 55,10 € bis 55,25 € pro Patient und Jahr zuzüglich der patientenindividuellen Kosten für Prednisolon. Grund für die niedrigen zusätzlichen Kosten bei der Behandlung sind die gute Verträglichkeit sowie die einfache intravenöse Applikation. Im stationären Bereich werden diese Kosten jedoch von der aG-DRG und dem NUB-Entgelt abgedeckt, sodass für die GKV bei ZOLGENSMA[®] keine zusätzlichen Leistungen vergütet werden müssen.

Für SPINRAZA[®] fallen durch die häufigeren Krankenhausaufenthalte aufgrund der Gabe des Arzneimittels zusätzliche GKV-Leistungen an, die sich auf Basis der aG-DRG und dem Pflegeerlös quantifizieren lassen. Im ersten Therapiejahr sind nach dem regulären Therapieschema gemäß Fachinformation 6 Gaben nötig [7], 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 aG-DRG 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.

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

Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Therapiekosten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient	Therapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA [®]) <i>Infusionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 2.314.550,00 € ^a ab Jahr 2: 0 €	Jahr 1: keine gesonderten Kosten im stationären Bereich ab Jahr 2:	Jahr 1: 2.314.550,00 € ab Jahr 2 ^b : 0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient	Therapiekosten pro Patient in Euro
			0 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 538.623,78 € ab Jahr 2: 269.311,89 €	Jahr 1: 13.068,20 € - 28.262,00 € Ab Jahr 2: 7.840,92 € - 16.957,20 €	Jahr 1: 551.691,98 € - 566.885,78 € ab Jahr 2: 277.152,81 € - 286.269,09 €
<p>^a Der Preis einer Packung Onasemnogen-Abeparvovec versteht sich inkl. 19 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus 1.945.000,00 € Produktpreis (KHAEP) und 369.550 € Mehrwertsteuer zusammen.</p> <p>^b Trotz einmaliger Behandlung bleiben Patienten mit SMA Typ 1 in ärztlicher Behandlung, um den langfristigen Therapieerfolg zu beurteilen. Die kontinuierliche ärztliche Betreuung der Patienten ist bei dieser schwerwiegenden Erkrankung standardmäßig durchzuführen und wird bei der Kostendarstellung nicht als gesonderter Posten berücksichtigt.</p> <p>^c Der Preis einer Packung Nusinersen versteht sich inkl. 19 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus 75.437,50 € Produktpreis (KHAEP) und 14.333,13 € Mehrwertsteuer zusammen. SMA: Spinale Muskelatrophie; GOP: Gebührenordnungsposition</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	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 wird in Tabelle 3-24 eine Kostenbetrachtung über 10 und 15 Jahre zur Verfügung gestellt.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	SMA mit klinischer Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu 3 SMN2-Kopien	Jahr 1: 538.623,78 € ^a ab Jahr 2: 269.311,89 € ^a	Jahr 1: 13.068,20 € - 28.262,00 € Ab Jahr 2: 7.840,92 € - 16.957,20 €	-	Jahr 1: 551.691,98 € - 566.885,78 € ab Jahr 2: 277.152,81 € - 286.269,09 €
^a Der Preis einer Packung Nusinersen versteht sich inkl. 19 % Mehrwertsteuer und setzt sich aus 75.437,50 € Produktpreis (KHAEP) und 14.333,13 € Mehrwertsteuer zusammen.					

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, weitere zugelassene Therapien)	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>10 Jahre</u>	Kosten pro Patient und Jahr Kostenbetrachtung über <u>15 Jahre</u>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) <i>Infusionslösung</i>	231.455,00 €	154.303,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nusinersen (SPINRAZA®) <i>Injektionslösung</i>	304.606,73 € - 314.330,76 €	295.455,42 € - 304.976,87 €

Zu bewertendes Arzneimittel: Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®)

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) ist eine innovative, an der Krankheitsursache ansetzende Therapie einer schwerwiegenden Erkrankung. Nach einmaliger intravenöser Applikation ist mit einem langfristigen Therapieeffekt zu rechnen. Derzeit sind die Studien CL-

303, CL-302 und CL-101 abgeschlossen (s. Modul 4). Für diese Studien ist nach Studienende die Aufnahme in eine Langzeitbeobachtung möglich (LT-002 für CL-303 und CL-302 sowie LT-001 für CL-101). Derzeit liegen Interimsdaten aus der Langzeitstudie LT-001 vor. Bei einer bisher vorliegenden Beobachtungsdauer von bis zu 6,2 Jahren wurden noch keine Hinweise auf eine Abnahme des Effektes berichtet. Die Patienten aus der laufenden Phase-III-Studien CL-304 (Datenbankschluss für Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) war bereits im Januar 2021, Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien) läuft noch) erhalten ebenfalls die Möglichkeit einer langfristigen Beobachtung von bis zu 15 Jahren in der Studie LT-002. Werden dementsprechend die Kosten über die 15 Jahre der geplanten Nachbeobachtungszeit betrachtet, entstehen pro Patient durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 154.303,33 €. Als weitere Quelle für einen angemessenen Zeitraum der Kostenbetrachtung wird der ICER-Report zum Thema “Spinraza® and ZOLGENSMA® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value” herangezogen [3]. Der dort betrachtete zeitliche Rahmen der Analyse bezieht sich auf eine lebenslange Wirksamkeit und daraus resultierenden Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (kurz: QALY). Um eine konservativere Abschätzung durchzuführen, wird der Zeitraum der Sensitivitätsanalyse des ICER-Report von 10 Jahren in dieser Darstellung als untere zeitliche Grenze der Kostenbetrachtung herangezogen. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen bei einer 10-Jahresbetrachtung für ZOLGENSMA® 231.455,00 €. Eine lebenslange Betrachtung würde zu deutlich niedrigeren Kosten pro Jahr pro Patient führen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nusinersen (SPINRAZA®)

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 € bis 314.330,76 € pro Patient.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Größe der GKV-Zielpopulation wurde unter Zugrundelegung der Inzidenz auf eine Spanne von 45 – 65 Patienten berechnet (s. Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5).

Die Anzahl der Patienten, die tatsächlich mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt werden, kann derzeit nicht verlässlich geschätzt werden. Grund dafür sind eine Anzahl von Einflussfaktoren, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen kann. Die Größe der Zielpopulation wurde aufgrund der Natur der Therapie (Einmaltherapie) auf Basis der Inzidenz berechnet (Abschnitt 3.2.4). Direkt nach Ersteinführung der Therapie, wo bereits prävalente Patienten, die entweder nicht oder mit Nusinersen vorbehandelt sind, in der Versorgung bestehen, kann kurzfristig die Zahl der zu versorgenden Patienten jedoch auch höher sein. Nusinersen ist seit 2017 für die Behandlung der SMA zugelassen, so dass keine langjährige Erfahrung mit der Behandlung besteht. Es liegen beispielsweise keine zuverlässigen Daten darüber vor, wie viele Patienten nicht mit Nusinersen behandelt werden können, weil die langfristige Wirkung nicht gegeben ist, inakzeptable Nebenwirkungen auftreten oder eine Skoliose die intrathekale Anwendung erschwert bzw. unmöglich macht. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass aufgrund der intrathekalen Gabe von Nusinersen und des Wirkmechanismus von Onasemnogen-Abeparvovec es zu einer Verschiebung der Versorgungsanteile zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec kommen kann. Somit kann es zu einem Therapiewechsel bei prävalenten Patienten von Nusinersen auf Onasemnogen-Abeparvovec kommen. Jedoch liegen hierzu noch keine belastbaren Daten vor, sodass eine Berücksichtigung dieser Patienten zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist.

Mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen und zukünftig auch mit dem im Jahr 2021 neuzugelassenem Wirkstoff Risdiplam bestehen weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, welche in der ersten Therapieentscheidung nach Diagnosestellung eine Alternative zur Gentherapie darstellen (ausschließlich für Teilpopulation mit überschneidendem Anwendungsgebiet), wodurch der entsprechende Versorgungsanteil niedriger liegen kann als die Größe der auf Basis der Inzidenz berechneten Zielpopulation.

Des Weiteren ist für eine Therapieentscheidung eine entsprechende Diagnose notwendig: Patienten mit SMA Typ 2 (3 *SMN2*-Kopien) z. B. erfahren die ersten Symptome in der Regel zwischen dem 6. und dem 18. Lebensmonat, bei diesen Patienten liegen zwischen Symptombeginn und Diagnose durchschnittlich 14,3 Monate [19, 20]. Dementsprechend ist sowohl für die Identifizierung von SMA Typ 1 Patienten ohne klinische Diagnose (2 *SMN2*-Kopien) als auch für eine Diagnose von SMA Typ 2-Patienten (3 *SMN2*-Kopien) die Einführung eines Neugeborenen Screenings in Deutschland notwendig (s. auch Abschnitt 3.2.2), um die Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec maximal auszuschöpfen und zu vermeiden, dass der AAV9-Antikörper-Titer für eine erfolgreiche Behandlung zu hoch ist.

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

- Die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder einem der weiteren Bestandteile des Arzneimittels bestehen (weitere Bestandteile des Fertigarzneimittels sind TRIS, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid und Poloxamer 188). Diese Kontraindikationen sind als nicht quantifizierbar und selten einzustufen und spielen für die

Einschätzung der Versorgungsanteile von Onasemnogen-Abeparvovec nur eine untergeordnete Rolle.

- In der klinischen Studie CL-101 wurde ein Patient im Rahmen des Screenings aufgrund eines erhöhten Antikörper-Titer gegen AAV9 ($>1:50$) ausgeschlossen. (s. Modul 4). Es ist unklar, ob die Behandlung mit ZOLGENSMA[®] für Patienten mit einem höheren AAV9-Antikörper-Titer ein Risiko darstellt [6]. Da dies jedoch voraussichtlich die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinflusst, werden Patienten mit einem wesentlich erhöhten AAV9-Antikörper-Titer in der Praxis nicht mit ZOLGENSMA[®] behandelt werden. Es liegen keine verlässlichen Informationen vor, um den Anteil an Patienten mit AAV9-Antikörper-Titern $> 1:50$ zu quantifizieren. Aus diesem Grund wird dieser Aspekt an dieser Stelle nicht herangezogen, um eine Reduktion der Versorgungsanteile vorzunehmen.
- Therapieabbrüche sind bei der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec nach einer erfolgten Infusion nicht mehr möglich, es handelt sich um eine einmalige Gentherapie. Die Patienten werden einmalig in ihrem Leben mit dem Arzneimittel behandelt, woraus eine langfristige Wirkung resultiert. Eine Behandlung mit einer weiteren Dosis ist nach Fachinformation ausgeschlossen [6].
- Eltern, deren Kinder mit SMA Typ 1 diagnostiziert sind, befinden sich in einer schwierigen Situation und sind mit der Angst konfrontiert, dass ihre Kinder sehr früh sterben und/oder bereits als Säugling auf stark invasive Maßnahmen (Beatmung, Ernährung) angewiesen sind. Mit Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) steht die erste Gentherapie der Erkrankung zur Verfügung, die direkt an der Krankheitsursache ansetzt. Vor dem Hintergrund der überzeugenden Ergebnisse der Studien CL-303, CL-302 und CL-101 und der Schwere der Erkrankung, geht Novartis Gene Therapies davon aus, dass die Patienten- bzw. Elternpräferenz eindeutig bei einer Behandlung der Kinder liegt.

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

Nicht zutreffend.

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

Der Anteil an Patienten, die für eine Behandlung in Frage kommen werden, ist erst nach Einführung von ZOLGENSMA[®] in die therapeutische Praxis näherungsweise abschätzbar und

kann durch die Einführung des Neugeborenen Screenings erhöht werden. Dies ist für das Jahr 2021 zu erwarten, bis zu dem Zeitpunkt der vollständigen Implementierung des Neugeborenen Screenings in Deutschland wird sich der tatsächliche Versorgungsanteil durch Daten aus der Versorgung ggf. insgesamt besser abschätzen lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformation ermittelt worden [6, 7].

Die Preisinformationen für die Arzneimittel wurden dem ABDA-Artikelstamm¹³ (Online-Version) entnommen (Stand: 15.04.2021).

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die aktuell geltende Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA[®]) [6] und von Nusinersen (SPINRAZA[®]) [7] zugegriffen. Die entsprechenden EBM-Ziffern wurden dem aktuellen Katalog entnommen (Stand: 2. Quartal 2021) [15]. Zusätzlich wurde der Fallpauschalen-Katalog für 2021 [14] herangezogen.

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Iges Institut (2018): Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. [Zugriff: 05.03.2019]. URL: https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr_objts23480/IGES_LangwirksameGentherapien_20180906 ger.pdf.
2. Kuhlmann A, Graf von der Schulenburg M, Center for Health Economics Research H (2020): Wirtschaftlichkeit und Finanzierbarkeit von Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie Typ 1 (SMA Typ 1) [VERTRAULICH].
3. Institute for Clinical Economic Review (ICER) (2019): Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value; Final Evidence Report. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_110220.pdf.
4. AveXis (2018): LT-001 Studienprotokoll [VERTRAULICH].
5. AveXis (2019): Studienprotokoll der Studie LT-002 (A Long-term Follow-up Study of Patients in the Clinical Trials for Spinal Muscular Atrophy Receiving AVXS-101) [VERTRAULICH].
6. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Biogen Netherlands B.V. (2017): Spinraza® 12 mg Injektionslösung.; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 10.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4580/2020-11-20_AM-RL_Onasemnogene-abeparvovec_QS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf.
9. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. (2020): Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogen Abeparvovec - AVXS-101 [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]. (Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101 : Konsenspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.).Der Nervenarzt;

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4703/2021-02-04_AM-RL-XII_Versorgungsbefugnis_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. [Zugriff: 26.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7088/2020-11-20_AM-RL_Onasemnogene-abeparvovec_QS-Ma%C3%9Fnahmen_TrG.pdf.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016): Abrechnung stationärer Krankenhausleistungen (Informationsblatt 215-01). [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/abrechnung-krankenhausleistungen.html>.
13. Charité-Universitätsmedizin Berlin (2021): Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung des Patienten gemäß §8 KHEntgG / §8 BPfIV [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus - InEK GmbH (2021): Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG. [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (2. Quartal 2021). [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf.

[ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf](https://www.bfarm.de/Downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): S18-02; Abschlussbericht Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/S18-02_Neugeborenencreening-auf-5q-assoziierte-SMA_Abschlussbericht_V1-0.pdf.
20. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS (2015): Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric neurology*; 53(4):293-300.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Zur intravenösen Verabreichung.

Onasemnogen-Abeparvovec sollte mit der Spritzenpumpe als einzelne intravenöse Infusion langsam über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht werden und darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolus appliziert werden. Das Anlegen eines zweiten („Sicherungs“-) Katheters wird für den Fall einer Blockierung im Primärkatheter empfohlen. Nach Abschluss der Infusion sollte die Leitung mit Kochsalzlösung gespült werden.

Spezielle Anforderungen für den Umgang mit dem Arzneimittel

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

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

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

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

Erhalt und Auftauen der ZOLGENSMA Durchstechflaschen

- Die Durchstechflaschen werden gefroren ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) transportiert. Nach Erhalt der Durchstechflaschen sollten diese unverzüglich bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank gelagert und in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Die Onasemnogen-Abeparvovec-

Therapie muss innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Durchstechflaschen eingeleitet werden.

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

Immunmodulatorisches Therapieregime

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

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

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ein immunmodulatorisches Therapieregime nach dem in Tabelle 3-25 angegebenen Schema einzuleiten. Abweichungen von diesen Empfehlungen liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Tabelle 3-25: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Onasemnogen-Abeparvovec ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geprüft worden. Onasemnogen-Abeparvovec sollte nicht infundiert werden, sofern ein erhöhter Bilirubinspiegel besteht, der nicht mit Neugeborenenengelbsucht assoziiert ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Transaminasewerte, die mehr als das 2-Fache der ULN betragen, wurden bei bis zu 12 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten berichtet und wurden als mit dem Prüfpräparat zusammenhängend betrachtet. Zwei Patienten hatten AST- und ALT-Erhöhungen von > 20-fache ULN (einer dieser Patienten hatte eine Virusinfektion). Diese Patienten waren

klinisch asymptomatisch, zeigten keine Gelbsucht oder eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin und erfüllten nicht die Kriterien nach Hy's Law. Die Erhöhung der Serum-Transaminase ging unter der Prednisolon-Behandlung zurück und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen.

Genotyp OSMN1/ISMN2

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

AAV9-Antikörper

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Interaktionen von Onasemnogen-Abeparvovec mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

Impfungen

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

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile¹⁴.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Vorbestehende Immunität gegen AAV9

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

Fortgeschrittene SMA

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

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

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

Immunogenität

Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec erfolgt eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9). Dies schließt trotz des

¹⁴ Tromethamin, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Poloxamer 188, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

empfohlenen immunmodulatorischen Therapieregimes die Bildung von Antikörpern gegen das AAV9-Kapsid und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort ein. Bei der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wurde über eine systemische Immunreaktion einschließlich einer immunvermittelten Lebertoxizität berichtet, die sich im Allgemeinen in erhöhten ALT- und/oder AST-Werten und zeitweise als akute schwerwiegende Leberschädigung oder akutes Leberversagen manifestierte. Eine immunvermittelte Lebertoxizität kann die Anpassung des immunmodulatorischen Regimes in Form einer längeren Anwendungsdauer, einer Dosiserhöhung oder einer Verlängerung der Kortikosteroid-Ausschleichung erfordern .

Lebertoxizität

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

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

Thrombozytopenie

In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf. Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von

Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.

Thrombotische Mikroangiopathie

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.

Erhöhter Troponin-I-Wert

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

Immunmodulatorisches Therapieregime

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

werden empfohlen und sollten auf dem neuesten Stand sein. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden.

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

ZOLGENSMA[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

Es sind die Anforderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V zu beachten (s. auch Abschnitt 3.4.1) [3]. Des Weiteren ist die Beschränkung der Versorgungsbefugnis auf solche Leistungserbringer, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken, zu berücksichtigen [4].

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-26: Spezifische Anforderungen für das Inverkehrbringen von ZOLGENSMA[®], die von der Zulassungsbehörde gefordert werden

Beschreibung	Zeitraumen
Nichtinterventionelle Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (postauthorization efficacy study, PAES): Zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse bei Patienten mit SMA-Diagnose, einschließlich der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Zolgensma, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine prospektive Beobachtungs-Registerstudie AVXS-101-RG-001 durchführen und deren Ergebnisse gemäß einem vereinbarten Protokoll vorlegen.	Zwischenberichte sind mit der jährlichen Verlängerung einzureichen. Studienabschlussbericht 2038.
Der Antragsteller soll eine weitere Bewertung der Spezifikationen des Fertigprodukts durchführen, wenn Daten zu den primären und wichtigen sekundären Endpunkten von weiteren Patienten mit 2 SNM2-Kopien vorliegen (d. h. Abschluss von CL-302- und CL-304, Kohorte 1). Auf der Grundlage dieser Bewertung soll festgestellt werden, ob eine Verschärfung der Freigabespezifikationen erforderlich ist, um die Konsistenz der Chargen zu verbessern und ein optimales klinisches Ergebnis zu gewährleisten.	Dez 2021 bei Abschluss der Studie CL-302 und der Kohorte 1 in der Studie CL-304.

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

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

Beschreibung	Zeitraumen
Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei SMN2-Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-303 vorlegen.	Abschlussergebnisse: bei der ersten jährlichen Verlängerung
Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei Patienten unter 6 Monaten mit spinaler Muskelatrophie des Typs 1 mit einer oder zwei SMN2-Kopien zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-302 vorlegen.	Zwischenergebnisse: bei jeder jährlichen Verlängerung Finale Ergebnisse: August 2021 ^a
Zur Bestätigung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Einzeldosis Zolgensma bei präsymptomatischen SMA-Patienten mit genetischer Diagnose, die zum Zeitpunkt der Behandlung 6 Wochen alt oder jünger sind und die eine bialeleische Deletion von SMN1 und 2 oder 3 Kopien von SMN2 aufweisen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Interimsdaten und Abschlussdaten zu der Studie AVXS-101-CL-304 vorlegen.	Zwischenergebnisse: bei jeder jährlichen Verlängerung Finale Ergebnisse: August 2026
^a Angabe entspricht der Information aus dem EPAR. Der Studienbericht wurde im Mai 2021 an die EMA übermittelt.	

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

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.

Ziel der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist die Schließung der vom G-BA identifizierten Evidenzlücken und der Generierung weiterer versorgungsnaher Daten zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzen nach Beendigung des Verfahrens. Gemäß den Tragenden Gründen des oben genannten Beschlusses, sollen weitere Daten vorrangig in folgenden Bereichen gesammelt werden:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und der Sicherheit einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec für die Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet
- Daten von Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abeparvovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.

Novartis Gene Therapies wird der Forderung des G-BA gemäß der Beschlussfassung nachkommen. Die Datenerhebung ist für den Zeitraum von 5 Jahren geplant, und mündet dann in einem abschließenden Volldossier zur Ableitung eines potenziellen patientenrelevanten Zusatznutzen für Onasemnogen-Abeparvovec auf der Basis der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-29 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem Risk-Management-Plan (RMP) entnommen [2, 5]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechend Zitate eingefügt.

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

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

Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

	<p>den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.“</p> <p>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (präklinische Daten zur Sicherheit): „Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden.“</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine</p>	
<p>Transiente Thrombozytopenie</p>	<p><u>Routinemaßnahmen</u> Aufnahme in die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. Aufnahme in die Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage.</p> <p><u>Hinweise in der Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.4: „In klinischen Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden vorübergehend verminderte Thrombozytenzahlen beobachtet, die zum Teil die Kriterien einer Thrombozytopenie erfüllten. In den meisten Fällen trat der niedrigste Thrombozytenwert in der ersten Woche nach der Onasemnogen-Abeparvovec-Infusion auf. Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.8: „Eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert (4,1 %) wurde an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet und klang normalerweise innerhalb von zwei Wochen ab. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche der Behandlung stärker ausgeprägt. Kein Patient hatte klinische Symptome, die mit dem Rückgang der Thrombozytenzahl assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine</p>	<p><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>

Wichtige potenzielle Risiken		
Kardiale unerwünschte Ereignisse	<p><u>Routinemaßnahmen</u></p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 4.4, 4.8, 5.2 und 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Aufnahme in die Abschnitte 2, und 4 der Packungsbeilage.</p> <p><u>Hinweise in der Fachinformation</u></p> <p>Aussage in Abschnitt 4.4:</p> <p>„Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel beobachtet. Erhöhte Troponin-I-Spiegel, die bei einigen Patienten festgestellt wurden, können auf eine mögliche Schädigung des Myokardgewebes hinweisen. Aufgrund dieser Befunde und der beobachteten kardialen Toxizität bei Mäusen sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen. Bei Bedarf sollte die Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 4.8:</p> <p>„Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel (3,1 %) bis zu 0,2 µg/l beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.2:</p> <p>„Die Biodistribution wurde bei zwei Patienten bewertet, die 5,7 Monate bzw. 1,7 Monate nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec in einer Dosis von 1,1 x 10¹⁴ vg/kg starben. Beide Fälle zeigten, dass die höchsten Werte an Vektor-DNA in der Leber gefunden wurden. Auch in der Milz, im Herz, Pankreas, im Leistenlymphknoten, in den Skelettmuskeln, peripheren Nerven, in der Niere, Lunge, im Darm, Rückenmark, Gehirn und Thymus wurde Vektor-DNA nachgewiesen. Die Immunfärbung auf SMN-Protein zeigte eine generalisierte SMN-Expression in spinalen Motoneuronen, Neuronen und Gliazellen des Gehirns sowie in Herz, Leber, Skelettmuskeln und anderen untersuchten Geweben.“</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.3 (präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p>„Nach intravenöser Verabreichung an neonatale Mäuse waren Vektor und Transgen weit verteilt, wobei die höchste Expression im Allgemeinen in Herz und Leber und eine erhebliche Expression in Gehirn und Rückenmark beobachtet wurden. In pivotalen dreimonatigen Toxikologiestudien an Mäusen waren die Hauptzielorgane</p>	<p><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></p> <p>LT-001, LT-002, CL-303, CL-304, CL-302 und RG-001</p>

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

	<p>„In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen (siehe Abschnitt 4.4). Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt.</p> <p>In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf Anti-AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschließend einen erwarteten Anstieg der Anti-AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102.400 und bis zu mehr als 1:819.200.</p> <p>Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschließlich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein.</p> <p>Kein mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.“</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine</p>	
Entzündung von Zellen in dorsalen Wurzelganglien	<p><u>Routinemaßnahmen</u> Aufnahme in Abschnitt 5.3 der Fachinformation.</p> <p>Aussage in Abschnitt 5.3 (präklinische Daten zur Sicherheit): „In einer an jungen adulten nichtmenschlichen Primaten durchgeführten toxikologischen Studie führte die intrathekale Anwendung einer Einzeldosis von 3×10^{13} vg/NMP (mediane Dosis $1,08 \times 10^{13}$ vg/kg) Onasemnogen-Abeparvovec in Trendelenburg-Lagerung ohne Kortikosteroidbehandlung zu einer minimalen bis</p>	<p><u>Routinemaßnahme über die Berichterstattung von Nebenwirkungen und Sicherheitssignalen hinaus</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p>

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

Zusätzliche Anforderung

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind die Anforderungen der Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Abs. 5 SGB V zu beachten (s. auch Abschnitt 3.4.1) [3].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wurden der Fachinformation von ZOLGENSMA entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP bzw. CHMP AR¹⁵ zu ZOLGENSMA, dem Beschluss zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis [4] sowie dem Beschluss zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

¹⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report

1. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): European Public Assessment Report (EPAR) zu ZOLGENSMA. [Zugriff: 28.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4580/2020-11-20_AM-RL_Onasemnogene-abeparvovec_OS-Ma%C3%9Fnahmen.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. [Zugriff: 05.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4703/2021-02-04_AM-RL-XII_Versorgungsbefugnis_Onasemnogen-Abeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (2020): Summary of risk management plan for ZOLGENSMA (Onasemnogene abeparvovec). [Zugriff: 28.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zolgensma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf AAV9-Antikörper	„Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtstung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen.“ (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja
2	Leberwerte	„Vor der Infusion sollte immer die Leberfunktion der Patienten durch klinische Untersuchung und Labortests (z. B. hepatische Aminotransferasen AST und ALT und Gesamtbilirubin [siehe Abschnitt 4.2]) beurteilt werden.“ „Nach Applikation von Onasemnogen-Abeparvovec sollten AST/ALT /Bilirubin über einen Zeitraum von 30 Tagen wöchentlich beurteilt werden und über einen Zeitraum von weiteren 60 Tagen alle zwei Wochen, bis zum Ende des Ausschleichens des	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Kortikosteroids oder bei Bedarf noch länger. Ein Ausschleichen von Prednisolon sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn AST/ALT unter dem 2-Fachen der Normobergrenze liegen ” (Abschnitt 4.4, S. 3)	
3	Kreatininwerte	„Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich, einschließlich: • [...] • Kreatinin, • [...]“ (Abschnitt 4.3, S. 1)	Ja
4	Großes Blutbild inkl. Hämoglobin und Thrombozytenzahl	„Vor der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec sind Ausgangs-Laboruntersuchungen erforderlich, einschließlich: • [...] • Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Thrombozytenzahl) und • [...]“ (Abschnitt 4.3, S. 1)	
5	Thrombozytenzählung	„Die Thrombozytenzahl sollte vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach regelmäßig überwacht werden, im ersten Monat wöchentlich und im zweiten und dritten Monat alle zwei Wochen, bis die Thrombozytenzahl wieder auf den Ausgangswert zurückgeht.“ (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja
6	Test der Troponin-I-Werte	„[...] sollten die Troponin-I-Spiegel bei SMA-Patienten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec ermittelt und danach mindestens 3 Monate lang überwacht werden bzw. solange, bis die Werte wieder im normalen Referenzbereich liegen.“ (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für ZOLGENSMA® ist März 2021 [1].

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

Tests zum Monitoring der Leberwerte (2) sind bereits über die GOP 32069 (GOT bzw. AST), GOP 32070 (GPT bzw. ALT) sowie GOP 32058 (Bilirubin gesamt) über den EBM-Katalog abrechenbar [2]. Auch die Kreatininwerte (3), das große Blutbild (4) und die Thrombozytenzählung (5) sind bereits vom EBM-Katalog abgedeckt, über die GOP 32066 bzw. GOP 32067, GOP 32122 und GOP 32037. Diese Leistungen sind auch bei den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 abgebildet.

Sowohl der Test auf AAV9-Antikörper (1) bei Patienten vor der Gabe von ZOLGENSMA® als auch die Beobachtung der Troponin-I-Werte (6) sind zwingend erforderliche Leistungen aus Tabelle 3-11, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [2].

Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA®) besteht unter anderem aus einem AAV9-Kapsid, welches eine Immunreaktion im Körper des Patienten nach sich zieht. Bei bereits vorhandenen Antikörpern auf AAV9 besteht das Risiko, dass das Kapsid angegriffen wird und die Therapie mit ZOLGENSMA® in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt wird. Bisher wurden daher alle Studienteilnehmer vor der Gabe von ZOLGENSMA® auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet und Patienten mit Antikörper-Titern von > 1:50 wurden aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist somit unklar, ob bereits vor der Infusion bestehende AAV9-Antikörpertiter von > 1:50 ein Risiko für Patienten bei der Behandlung mit ZOLGENSMA® darstellen. Aus diesem Grund sollten Patienten laut Fachinformation vorab auf AAV9-Antikörper getestet werden [1]. Für den AAV9-Antikörpertest gibt es bisher keine GOP im EBM. Da der Test vor der Gabe von ZOLGENSMA® erforderlich ist, wird Novartis Gene Therapies den Test kostenlos zur Verfügung stellen.

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

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

Es wurde die Version des 2. Quartals für 2021 des EBM-Katalogs verwendet [2].

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

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

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

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

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Gene Therapies EU Limited (2020): Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (2. Quartal 2021). [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.