



IQWiG-Berichte – Nr. 1177

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-68

Version: 1.0

Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-68

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Virginia Seiffart
- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Lisa Junge
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter

Onasemnogen-Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Nutzenbewertung, NCT01839656, NCT02122952, NCT02193074, NCT02594124, NCT03461289, NCT03306277

Keywords

Onasemnogene Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Benefit Assessment, NCT01839656, NCT02122952, NCT02193074, NCT02594124, NCT03461289, NCT03306277

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz.....	11
2.3.1.2 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien	17
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2	21
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3	22
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
2.6 Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patientinnen und Patienten	23
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	23
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	26
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	27
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	27
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27

3.1.2	Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	28
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.1.5	Behandlungsdauer	32
3.1.6	Verbrauch	33
3.1.7	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
3.1.8	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	33
3.1.9	Jahrestherapiekosten.....	34
3.1.10	Versorgungsanteile	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
5	Literatur	45
Anhang A	Suchstrategien.....	52
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	54
B.1	Studiencharakteristika	54
B.2	Interventionscharakteristika.....	58
B.3	Patientencharakteristika	61
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec	3
Tabelle 3: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec	9
Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1)	11
Tabelle 6: Einfluss der Krankheitsdauer auf den Behandlungseffekt: Onasemnogen- Abeparvovec vs. Nusinersen	19
Tabelle 7: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
Tabelle 8: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	36
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	37
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	38
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	54
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	58
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1).....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BBFW	Bundesbasisfallwert
BSC	Best supportive Care
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
vg	Vektorgenom

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.05.2021 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Überschreitung der Umsatzgrenze erfolgte nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 Satz 1 SGB V durch den G-BA [1]. Die Beschlussfassung wurde daher bis zum Vorliegen der Nutzenbewertung durch das IQWiG nach § 35a Abs. 2 Satz 1 SGB V ausgesetzt [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Onasemnogen-Abeparvovec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im Survival of Motor Neuron (SMN)1-Gen und entweder einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA oder bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Die SMA ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Phänotyp, der von milder bis sehr schwerer Ausprägung reicht. Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge der Einführung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine immer wichtiger werdende Patientenpopulation ab. Daher ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit	
1	SMA Typ 1	Nusinersen
2	SMA Typ 2	
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3
- Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Monaten vorausgesetzt.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1

Vom pU vorgelegte Evidenz

Für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Der pU legt deshalb einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der pU schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 zu Onasemnogen-Abeparvovec die 1-armigen Studien AVXS-101-CL-101 (nachfolgend als Studie START bezeichnet), AVXS-101-CL-302 (nachfolgend als Studie STRIVE-EU bezeichnet) und AVXS-101-CL-303 (nachfolgend als Studie STRIVE-US bezeichnet) ein. Zu Nusinersen schließt der pU die RCT ISIS 396443-CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) und die 1-armige Studie ISIS 396443-CS3A (nachfolgend als Studie CS3A bezeichnet) sowie die Verlängerungsstudie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) zur Studie ENDEAR (SHINE-ENDEAR) und zur Studie CS3A (SHINE-CS3A) ein.

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu Nusinersen abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Evidenz zu Onasemnogen-Abeparvovec

- Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US

In die 1-armigen Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US wurden Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, 2 SMN2-Genkopien, klinischen SMA-Symptomen und einem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung von maximal 6 Monaten eingeschlossen. Die Patientenpopulationen umfassen die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

In die Studie START wurden 15 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1 [niedrige Dosierung]: N = 3, Kohorte 2 [therapeutische Dosierung]: N = 12), in die Studie STRIVE-EU 33 Patientinnen und Patienten und in die Studie STRIVE-US 22 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Bis auf Kohorte 1 der Studie START erfolgte insgesamt die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in allen 3 Studien gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Kohorte 1 wird aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht weiter berücksichtigt. Neben der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen

▪ Studie ENDEAR

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine doppelblinde RCT. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA, einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate, einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate sowie 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen.

Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm (N = 81) relevant. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilzunehmen.

▪ Studie CS3A

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine 1-armige Dosisescalationsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie einem Alter bei Symptombeginn ≥ 21 Tage und < 6 Monate eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 21 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen behandelt wurden. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten unterstützende Maßnahmen, die als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA anzusehen sind.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion. Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilnehmen.

- Studie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Fachinformation mit Nusinersen behandelt. Es liegen keine Angaben zu supportiven Maßnahmen vor. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet. Für die vorliegende Fragestellung sind nur die Gruppen der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten, die bereits in den Studien ENDEAR und CS3A mit Nusinersen behandelt wurden (nachfolgend als SHINE-ENDEAR bzw. SHINE-CS3A bezeichnet).

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für Onasemnogen-Abeparvovec die gepoolte Population aus den Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US. Für Nusinersen verwendet der pU für die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse der gepoolten Population der Studien SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A. Für die Schadenendpunkte zieht der pU auf Nusinersenseite die gepoolten Sicherheits-Populationen der Studien ENDEAR und CS3A für den Vergleich heran.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Studienarme

Die vom pU herangezogenen Studien entsprechen grundsätzlich der Fragestellung. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien jedoch mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Dabei wird in der vorliegenden Datenkonstellation unter anderem eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen vorausgesetzt. Diese ist im vorgelegten Vergleich jedoch nicht gegeben:

- Deutlich unterschiedliche Krankheitsdauer

Obgleich die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei Symptombeginn ähnlich alt waren, waren die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Gentherapie in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien deutlich jünger im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten in den Nusinersen-Studien bei der 1. Dosis. Damit unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten auch deutlich bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, gemessen als Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Gentherapie (START: 8,7 Wochen, STRIVE-EU: 10,8 Wochen, STRIVE-US: 7,8 Wochen vs. ENDEAR: 15,4 Wochen, CS3A: k. A., unter Berücksichtigung vorliegender Parameter wird ein mittlerer Zeitraum von 13,8 Wochen angenommen).

Die Krankheitsdauer stellt einen sehr bedeutsamen Confounder dar. So wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen gezeigt, dass die Effektivität der Behandlung umso größer ist, je früher die in die Studie ENDEAR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach

Symptombeginn mit Nusinersen behandelt werden. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei den Endpunkten Tod oder dauerhafte Beatmung, dauerhafte Beatmung und das Erreichen motorischer Meilensteine (gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination[HINE]-Subskala 2) nur in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen (N = 34). Diese Subgruppe hat jedoch insgesamt ein vergleichbares medianes Alter bei 1. Dosis und eine vergleichbare mediane Erkrankungsdauer zu den Patientinnen und Patienten, die in die Onasemnogen-Studien eingeschlossen wurden. Werden zu Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass der Effekt beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird.

- Unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich respiratorischer Morbidität

Weiterhin ist bei der Interpretation der vom pU vorgelegten Ergebnisse zu berücksichtigen, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik unterscheiden. Potenziell wurden damit in die Nusinersen-Studien Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse zu Studienbeginn im Vergleich zu den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien eingeschlossen. Angaben zur Beatmung unterteilt nach Art und Dauer der Beatmung liegen für keine der Studien vor. Darüber hinaus können in Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn anhand der vorliegenden Angaben der Patientencharakteristika keine eindeutigen Aussagen zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen getroffen werden.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU legt in seinem Dossier für präsymptomatische Patientinnen und Patienten keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen vor. Zwar identifiziert der pU für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende,

1-armige Studie AVXS-101-CL-304 (nachfolgend als Studie SPRINT bezeichnet) und für Nusinersen die 1-armige Studie 232SM201 (im Folgenden als Studie NURTURE bezeichnet) mit präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit 2 oder 3 SMN2-Genkopien, die zum Zeitpunkt der 1. bzw. einmaligen Behandlung mit der Studienmedikation nicht älter als 6 Wochen sein durften. Der pU führt allerdings keinen Vergleich der Studien SPRINT und NURTURE durch.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec.

Tabelle 3: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im Survival of Motor Neuron (SMN)1-Gen und entweder einer klinisch diagnostizierten Typ 1-SMA oder bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Die SMA ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Phänotyp, der von milder bis sehr schwerer Ausprägung reicht. Die klassische Einteilung nach Typen basiert auf dem Alter bei Symptombeginn und der klinischen Präsentation [5-7]. Darüber hinaus bildet die Gruppe der präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Zuge der Einführung eines Neugeborenen Screenings auf 5q-assoziierte SMA eine immer wichtiger werdende Patientenpopulation ab [8-11]. Daher ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit	
1	SMA Typ 1	Nusinersen
2	SMA Typ 2	
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [12]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3
- Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Monaten vorausgesetzt. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU, der darüber hinaus allerdings darauf hinweist, dass aus seiner Sicht endpunktspezifisch ein längerer Beobachtungszeitraum als 12 Monate notwendig sein kann.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Onasemnogen-Abeparvovec (Stand zum 12.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 06.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durch und legt einen Vergleich einzelner

Arme aus verschiedenen Studien vor. Zudem stellt er die Ergebnisse der noch laufenden, 1-armigen Langzeitstudie AVXS-101-LT-001 [13,14] (nachfolgend als Studie LT-001 bezeichnet) ergänzend dar.

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich zu Nusinersen abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

2.3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Tabelle 5 zeigt den Studienpool des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht ^b (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec						
AVXS-101-CL-101 (START ^e)	ja	ja	nein	nein	ja [15,16]	ja [1,17-22]
AVXS-101-CL-302 (STRIVE-EU ^e)	ja	ja	nein	nein	ja [23,24]	ja [1,22]
AVXS-101-CL-303 (STRIVE-US ^e)	ja	ja	nein	nein	ja [25,26]	ja [1,22,27]
Studien mit Nusinersen						
ISIS 396443-CS3A (CS3A ^e)	nein	nein	ja	nein	ja [28,29]	ja [30-32]
ISIS 396443-CS3B (ENDEAR ^e)	nein	nein	ja	nein	ja [33,34]	ja [31,32,35-38]
ISIS 396443-CS11 (SHINE ^{e, f})	nein	nein	ja	nein	ja [39,40]	ja [31]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.</p> <p>c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten aus den Studien ENDEAR und CS3A werden in der Langzeitstudie SHINE weiterbeobachtet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

Der pU schließt für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 zu Onasemnogen-Abeparvovec die 1-armigen Studien AVXS-101-CL-101 (nachfolgend als Studie START bezeichnet), AVXS-101-CL-302 (nachfolgend als Studie STRIVE-EU bezeichnet) und AVXS-101-CL-303 (nachfolgend als Studie STRIVE-US bezeichnet) ein. Zu Nusinersen schließt der pU die RCT ISIS 396443-CS3B (nachfolgend als Studie ENDEAR bezeichnet) und die 1-armige Studie ISIS 396443-CS3A (nachfolgend als Studie CS3A bezeichnet) sowie die Verlängerungsstudie ISIS 396443-CS11 (im Folgenden als Studie SHINE bezeichnet) zur Studie ENDEAR (SHINE-ENDEAR) und zur Studie CS3A (SHINE-CS3A) ein. Die Studien ENDEAR und SHINE-ENDEAR sind bereits aus der Nutzenbewertung von Nusinersen bekannt [38].

Auf Basis seiner Recherche identifiziert der pU über die oben genannten Studien hinaus für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 zu Onasemnogen-Abeparvovec die laufende 1-armige Langzeitstudie LT-001, in die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Studie START übergehen konnten. Das Ende der Studie ist für 2033 vorgesehen. Der pU stellt Ergebnisse zum Datenschnitt am 11.06.2020 ergänzend dar, da diese aus seiner Sicht eine langfristige Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec zeigen. Insgesamt sind 13 Patientinnen und Patienten aus der Studie START (3 aus Kohorte 1 [niedrige Dosierung] und 10 aus Kohorte 2 [therapeutische Dosierung], siehe unten) in die Langzeitstudie übergegangen. Dabei begannen 7 der 13 Kinder (53,8 %) auf Nachfrage der Eltern während des 1. Jahres der Studie mit einer Behandlung mit Nusinersen [22]. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 11.06.2020 betrug die Dauer der Nachbeobachtung zwischen 4,6 und 6,2 Jahren. In Übereinstimmung mit dem pU werden die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt. Dies ist darin begründet, dass sich die Ergebnisse der Studie nicht sinnvoll zusammen mit den übrigen Studien interpretieren lassen, da mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zusätzlich mit Nusinersen behandelt wurde. Der pU selbst schließt die Studie LT-001 aus dem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mit der Begründung aus, dass die Beobachtungsdauer der Studie LT-001 länger sei als in SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A.

Die vom pU im Rahmen des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien vorgelegte Evidenz wird nachfolgend beschrieben. Weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien finden sich in Anhang B.

Evidenz zu Onasemnogen-Abeparvovec

Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US

In die 1-armigen Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US wurden Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, 2 SMN2-Genkopien (ohne c.859G>C-Mutation in Exon 7), klinischen SMA-Symptomen und einem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung von maximal 6 Monaten eingeschlossen. In der Studie START war bis zur Protokollversion 2 vom 24.06.2015 der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung ≤ 9 Monate möglich; dies betraf die ersten 9

rekrutierten Patientinnen und Patienten. Die Patientenpopulationen umfassen die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

In die Studie START wurden 15 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1 [niedrige Dosierung]: N = 3, Kohorte 2 [therapeutische Dosierung]: N = 12, siehe unten), in die Studie STRIVE-EU 33 Patientinnen und Patienten und in die Studie STRIVE-US 22 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Das Studiendesign aller 3 Studien umfasste eine bis zu 30-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase, in der die 1-malige Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec stationär erfolgte, und eine Nachbeobachtungsphase bis 24 Monate nach Gabe der Studienmedikation (START) bzw. bis die Patientinnen und Patienten ein Alter von 18 Monaten erreicht hatten (STRIVE-US und STRIVE-EU). Im Anschluss hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer Langzeitstudie teilzunehmen. Patientinnen und Patienten aus der Studie START konnten an der Studie LT-001 teilnehmen (siehe oben), Patientinnen und Patienten der STRIVE-Studien an der Studie AVXS-101-LT-002.

Bis auf Kohorte 1 (niedrige Dosierung [$6,7 \times 10^{13}$ Vektorgenome (vg)/kg Körpergewicht]) der Studie START erfolgte insgesamt die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in allen 3 Studien gemäß den Vorgaben der Fachinformation [41]. Kohorte 1 wird vom pU aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung nicht weiter berücksichtigt. Das Vorgehen ist sachgerecht. Die Dosierung von $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg Körpergewicht in Kohorte 2 der Studie START entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg Körpergewicht. Die unterschiedlichen Konzentrationsangaben sind auf unterschiedliche Messmethoden (quantitative Polymerase Chain Reaction [qPCR] in der Studie START vs. Droplet digital PCR [ddPCR] in den STRIVE-Studien) zurückzuführen [22]. Neben der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen.

Unterstützende Maßnahmen

Entsprechend der Empfehlungen zur Behandlung der SMA [42,43] wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in den Studien neben der Behandlung mit einer aktiven Therapie zusätzlich immer auch unterstützende Maßnahmen im Sinne einer Best supportive Care (BSC) erhalten. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Vom G-BA werden dabei Maßnahmen wie Physiotherapie gemäß Heilmittelkatalog und eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, genannt.

In allen 3 Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec wurden die Patientinnen und Patienten ermutigt die Center for Disease Control (CDC)-Empfehlungen bzw. die Empfehlungen lokaler europäischer Leitlinien zu Routineimpfungen (inklusive Palivizumab-Prophylaxe zur Vermeidung von Respiratory-Syncytial-Virus [RSV]-Infektionen) zu befolgen. Für alle

Studien liegen Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Beatmungs- und Ernährungsunterstützung zu Studienbeginn vor, nicht jedoch zu physiotherapeutischen Maßnahmen (siehe Tabelle 13 in Anhang B.3). Für die Studien START und STRIVE-US liegen darüber hinaus Angaben zu den während der Studie eingenommenen Begleitmedikationen aus der Nutzenbewertung des G-BA vor [1]. In beiden Studien haben alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens eine Begleitmedikation eingenommen. Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikamente nach ATC-Klassifikation waren in der Studie STRIVE-US (N = 22) Impfstoffe (n = 21; 95,5 %), Analgetika (n = 16; 72,7 %) und Medikamente gegen säureassoziierte Störungen (n = 15; 68,2 %). In der Studie START (N = 12) wurden am häufigsten folgende Medikamente verabreicht: Paracetamol (n = 11; 91,7 %), Grippeimpfstoffe (n = 9; 75,0 %), Ranitidinhydrochlorid (n = 8; 66,7 %), Natriumchlorid (n = 9; 75,0 %), Ibuprofen (n = 8; 66,7 %), Pneumokokken-Impfstoff (n = 7; 58,3 %), Amoxicillin (n = 6; 50,0 %), Impfstoff gegen Diphtherie/Keuchhusten/Tetanus (n = 6; 50,0 %) sowie Impfstoff gegen Haemophilus-Influenza Typ B (n = 7; 58,3 %). Zudem waren in allen 3 Studien keine Arzneimittel explizit ausgeschlossen, die die Umsetzung einer BSC grundsätzlich infrage stellen könnten (siehe Tabelle 12 in Anhang B.2).

Zusammenfassend werden die in den Studien eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen [42,43].

Der pU äußert sich im Dossier nicht zu unterstützenden Maßnahmen und daher auch nicht dazu, ob die unterstützenden Maßnahmen in den Onasemnogen-Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US aus seiner Sicht einer BSC entsprechen.

Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen

Studie ENDEAR

Bei der Studie ENDEAR handelt es sich um eine doppelblinde RCT. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten entweder mit Nusinersen behandelt oder erhielten eine Scheinintervention, jeweils zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen, die einer BSC entsprechen (zur genauen Beschreibung siehe Nutzenbewertung von Nusinersen [38]). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter zu Studienbeginn ≤ 7 Monate sowie einem Alter bei Symptombeginn ≤ 6 Monate eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien war die Teilnahme an der Studie auf Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien eingeschränkt. Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst somit nur die Teilpopulation mit 2 SMN2-Genkopien der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1.

Insgesamt wurden 122 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Nusinersen (N = 81) oder mit einer Scheinintervention (N = 41) zugeteilt. Für den vom pU vorgelegten Vergleich ist nur der Nusinersenarm relevant. Der BSC-Arm wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung). Die Dosierung erfolgte abweichend von der Vorgabe in der Fachinformation [44] altersadjustiert gemäß dem in Tabelle 12 im Anhang B.2 beschriebenen Schema. Die Abweichung von der Fachinformation hat insgesamt jedoch keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung und wird nicht weiter berücksichtigt (zur abweichenden Dosierung siehe Nutzenbewertung von Nusinersen [38]).

Das Studiendesign umfasste eine geplante Studiendauer von insgesamt ca. 14 Monaten. Die Studie wurde aufgrund des Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen durch positive Effekte für den Endpunkt Erreichen motorischer Meilensteine vorzeitig beendet. Die mediane Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt am 16.12.2016 betrug 280 Tage im Nusinersenarm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilzunehmen.

Studie CS3A

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine 1-armige Dosisescalationsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit genetisch dokumentierter 5q-assoziiertes SMA und einem Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie einem Alter bei Symptombeginn ≥ 21 Tage und < 6 Monate eingeschlossen wurden. Die Studienpopulation bildet somit Patientinnen und Patienten mit einer SMA Typ 1 ab. Insgesamt wurden 21 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patientinnen und Patienten in 2 Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen behandelt wurden und zusätzlich unterstützende Maßnahmen erhielten (siehe unten).

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15 und 85 (Aufsättigung) gefolgt von 1 Erhaltungsdosis an Tag 253 (also 5,5 Monate nach der letzten Dosis) und dann folgenden Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Monaten. Gemäß Fachinformation [44] sind dagegen 4 Aufsättigungsdosen an den Tagen 0, 14, 28 und 63 gefolgt von Erhaltungsdosen im Abstand von 4 Monaten vorgesehen. Zudem erfolgte die Dosierung abweichend von der Vorgabe der Fachinformation altersadjustiert basierend auf dem Volumen der Zerspinalflüssigkeit: In Kohorte 1 erhielten die Patientinnen und Patienten während der Aufsättigungsphase eine Dosis, die äquivalent zu 6 mg ab einem Alter von 2 Jahren war, und während der Erhaltungsphase eine Dosis äquivalent zu 12 mg ab einem Alter von 2 Jahren. In Kohorte 2 erhielten die Patientinnen und Patienten sowohl während der Aufsättigungsphase als auch während der Erhaltungsphase eine Dosis äquivalent zu 12 mg ab einem Alter von 2 Jahren. Insgesamt ist die Abweichung von der Fachinformation nicht so gravierend, sodass in der vorliegenden Situation eine Berücksichtigung der Studie CS3A nachvollziehbar ist.

Das Studiendesign der Studie CS3A umfasste eine 21-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase (bis Tag 1261) und eine 3-monatige Nachbeobachtung (bis Tag 1352). Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE (siehe unten) teilnehmen.

Unterstützende Maßnahmen

Entsprechend der Empfehlungen zur Behandlung der SMA [42,43] sollten die Patientinnen und Patienten in der Studie CS3A neben der Behandlung mit einer aktiven Therapie zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC erhalten (zur Definition siehe weiter oben in diesem Abschnitt).

In der Studie CS3A wurden konkrete Maßnahmen für eine BSC bereits mit den Ein- und Ausschlusskriterien definiert. So sollte die Versorgung nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf internationalen SMA-Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich entsprechen [11]. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn eine adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers erhalten und ein altersgerechtes Körpergewicht aufweisen. Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung und Magenernährungs-sonde liegen zudem zu Studienbeginn vor, nicht jedoch zu physiotherapeutischen Maßnahmen (siehe Tabelle 13 in Anhang B.3).

Zusammenfassend werden die in der Studie eingesetzten begleitenden medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen als hinreichende Umsetzung einer Therapie im Sinne einer BSC entsprechend der Empfehlungen bei SMA angesehen [42,43].

Der pU äußert sich im Dossier nicht zu unterstützenden Maßnahmen und daher auch nicht dazu, ob die unterstützenden Maßnahmen in Studie CS3A einer BSC entsprechen.

Studie SHINE

Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 oder EMRACE) teilgenommen hatten. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Fachinformation [44] mit Nusinersen behandelt. Es liegen keine Angaben zu supportiven Maßnahmen vor. Die Patientinnen und Patienten wurden – je nachdem, an welcher Studie sie zuvor teilgenommen hatten – einer von 5 Gruppen zugeordnet (siehe Tabelle 11 in Anhang B.1). Für die vorliegende Fragestellung sind nur die Gruppen der SHINE-Studie relevant, in die Patientinnen und Patienten, die bereits in den Studien ENDEAR und CS3A mit Nusinersen behandelt wurden (nachfolgend als SHINE-ENDEAR bzw. SHINE-CS3A bezeichnet). Dabei gingen alle Patientinnen und Patienten des Nusinersenarms, die die Studie ENDEAR beendet haben, in die Studie SHINE-ENDEAR über (N = 65). Aus der 1-armigen Studie CS3A gingen bis auf 1 Kind ebenfalls alle Patientinnen und Patienten, die die Studie beendet haben, in die Studie SHINE-CS3A über (N = 13).

Die Studie ist laufend mit einer geplanten Studiendauer von 5 Jahren (von Tag 1 der Erhaltungsdosis bis Tag 1800) und einem geplanten Studienende im Jahr 2023.

2.3.1.2 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für Onasemnogen-Abeparvovec die gepoolte Population (N = 66) aus den Studien START (Kohorte 2, N = 12), STRIVE-EU (N = 32) und STRIVE-US (N = 22). Für Nusinersen verwendet der pU für die Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse der gepoolten Population (N = 101) der Studien SHINE-ENDEAR (N = 81) und SHINE-CS3A (N = 20). Dabei beziehen sich die Patientenzahlen auf die ursprünglich in die Indexstudien ENDEAR bzw. CS3A eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, da diese in den Studien SHINE-ENDEAR bzw. SHINE-CS3A weiterbeobachtet wurden. Für die Schadenendpunkte zieht der pU auf Nusinersenseite die gepoolten Sicherheitspopulationen (N = 100) der Studien ENDEAR (N = 80, Nusinersenarm) und CS3A (N = 20) für den Vergleich heran.

Zusätzlich stellt der pU im Dossier ergänzend die Ergebnisse der Einzelstudien START, STRIVE-EU und STRIVE-US dar und vergleicht diese jeweils mit den Ergebnissen der Einzelstudien SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A für die Wirksamkeitsendpunkte bzw. ENDEAR und CS3A für die Schadenendpunkte.

Unzureichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen des vom pU vorgelegten Vergleichs einzelner Studienarme

Die vom pU herangezogenen Studien entsprechen grundsätzlich der Fragestellung. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien jedoch mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann.

Der pU stuft die Effekte im von ihm vorgelegten Vergleich für den kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung und dessen Einzelkomponenten unter Berufung auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG [45] und die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec durch den G-BA [1] als „dramatisch“ ein. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt, da für die Ableitung eines Zusatznutzens in der vorliegenden Datenkonstellation unter anderem eine hinreichende Ähnlichkeit der Studienpopulationen vorausgesetzt wird. Diese ist im vorgelegten Vergleich jedoch nicht gegeben (siehe unten). Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass der Vergleich in der Nutzenbewertung des G-BA gegenüber BSC und nicht, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung gegenüber Nusinersen als zweckmäßiger Vergleichstherapie erfolgte.

Deutlich unterschiedliche Krankheitsdauer

Ogleich die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bei Symptombeginn ähnlich alt waren (siehe Tabelle 13 in Anhang B.3), waren die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Gentherapie in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien deutlich jünger (START: 14,8 Wochen, STRIVE-EU: 17,8 Wochen und STRIVE-US: 16,1 Wochen) im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten in den Nusinersen-Studien bei der 1. Dosis (ENDEAR: 23,3 Wochen; CS3A: keine Angabe [Alter bei Screening: 20,1 Wochen]).

Damit unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten auch deutlich bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, gemessen als Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Gentherapie (START: 8,7 Wochen, STRIVE-EU: 10,8 Wochen, STRIVE-US: 7,8 Wochen vs. ENDEAR: 15,4 Wochen, siehe Tabelle 13 in Anhang B.3). Für die Studie CS3A liegt keine Angabe zum Zeitraum zwischen Symptombeginn und 1. Dosis vor, sondern nur zum mittleren Zeitraum zwischen der Zeit vom Symptombeginn bis zum Screening (11,6 Wochen). Nimmt man einen ähnlichen Zeitraum zwischen Screening und 1. Dosis an wie bei der Studie ENDEAR, ergibt sich für Patientinnen und Patienten der Studie CS3A ein mittlerer Zeitraum zwischen Symptombeginn und 1. Dosis von 13,8 Wochen.

Die Krankheitsdauer stellt einen sehr bedeutsamen Confounder dar. So wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen gezeigt, dass die Effektivität der Behandlung umso größer ist, je früher die in die Studie ENDEAR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach Symptombeginn mit Nusinersen behandelt werden. Dabei zeigte sich insbesondere eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsdauer (≥ 12 Wochen vs. ≤ 12 Wochen) für die Endpunkte Tod oder dauerhafte Beatmung, dauerhafte Beatmung und das Erreichen motorischer Meilensteine (gemessen über die Hammersmith Infant Neurological Examination[HINE]-Subskala 2). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei allen Endpunkten nur in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen [38].

Im Vergleich zu der Patientenpopulation der Studie ENDEAR hatten die Patientinnen und Patienten in den Onasemnogen-Abeparvovec Studien - wie oben beschrieben – eine deutlich kürzere Krankheitsdauer. Die Subgruppe der Studie ENDEAR mit ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer (N = 34) hat jedoch insgesamt ein vergleichbares medianes Alter bei 1. Dosis (16 Wochen) und eine vergleichbare mediane Erkrankungsdauer (8 Wochen) zu den Patientinnen und Patienten, die in die Onasemnogen-Abeparvovec-Studien eingeschlossen wurden (medianes Alter 1. Dosis 13,5 bis 15,2 Wochen; mediane Krankheitsdauer 7,4 bis 10,9 Wochen). Werden zu Nusinersen nur die Daten dieser Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen aus der Studie ENDEAR den gepoolten Daten der Onasemnogen-Abeparvovec-Studien gegenübergestellt, zeigt sich, dass die beobachtete Effektschätzung beim kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung sowie den einzelnen Komponenten deutlich kleiner wird (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Einfluss der Krankheitsdauer auf den Behandlungseffekt: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen

Endpunktkategorie Endpunkt	Onasemnogen- Abeparvovec (CL-303, CL-302 und CL-101)		Nusinersen (SHINE-ENDEAR und SHINE-CS3A)		Onasemnogen- Abeparvovec vs. Nusinersen HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben	Vergleich mit Nusinersen – gepoolte Gesamtpopulationen				
	66	n. e. 2 (3,0)	101	n. e. 22 (21,8)	0,14 [0,03; 0,62]; < 0,001
Gesamtüberleben	Vergleich mit Nusinersen – Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer				
	66	– 2 (3,0)	34 ^b	– 3 (8,8)	RR: 0,34 [0,06; 1,96]; 0,260 ^c
Morbidität					
Tod oder dauerhafte Beatmung^d	Vergleich mit Nusinersen – gepoolte Gesamtpopulationen				
	66	n. e. 3 (4,5)	101	n. e. 49 (48,5)	0,08 [0,02; 0,26]; < 0,001
Tod oder dauerhafte Beatmung^d	Vergleich mit Nusinersen – Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer				
	66	– 3 (4,5)	34 ^b	– 6 (17,6)	RR: 0,26 [0,07; 0,97]; 0,031 ^c
dauerhafte Beatmung	Vergleich mit Nusinersen – gepoolte Gesamtpopulationen				
	66	n. e. 1 (1,5)	101	n. e. 28 (27,7)	0,05 [0,01; 0,34]; < 0,001
dauerhafte Beatmung	Vergleich mit Nusinersen – Subgruppe ≤ 12 Wochen Krankheitsdauer				
	66	– 1 (1,5)	34 ^b	– 3 (8,8)	RR: 0,17 [0,02; 1,59]; 0,085 ^c
<p>a. HR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem Cox-Modell; keine genauere Beschreibung des Modells</p> <p>b. Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen aus der Studie ENDEAR</p> <p>c. eigene Berechnung; Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [46])</p> <p>d. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Tod und dauerhafte Beatmung;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ in den Studien mit Nusinersen für Studie ENDEAR definiert als Beatmung ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für > 21 Tage bei Abwesenheit von akuten, reversiblen Ereignissen oder Tracheotomie; in der Studie CS3A definiert als Beatmung für ≥ 16 Stunden pro Tag durchgehend für ≥ 14 Tage bei Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung ▫ in den Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec Beatmung definiert als ≥ 16 pro Tag durchgehend für ≥ 14 Tage in bei Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht</p>					

Unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich respiratorischer Morbidität

Weiterhin ist bei der Interpretation der vom pU vorgelegten Ergebnisse zu berücksichtigen, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich Beatmung und respiratorischer Symptomatik unterscheiden. So wurden aus den Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec Patientinnen und Patienten mit nicht invasiver Beatmung, invasiver Beatmung oder Tracheostomie ausgeschlossen, während in den Nusinersen-Studien für den Studieneinschluss keine Einschränkungen bezüglich der Beatmung bestanden. Potenziell wurden damit in die Nusinersen-Studien Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose bezüglich respiratorischer Ereignisse zu Studienbeginn im Vergleich zu den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien eingeschlossen. Angaben zur Beatmung unterteilt nach Art und Dauer der Beatmung liegen für keine der Studien vor. Darüber hinaus können in Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn anhand der vorliegenden Angaben der Patientencharakteristika keine eindeutigen Aussagen zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen getroffen werden (siehe Tabelle 13 in Anhang B.3). So zeigen sich für einige Krankheitscharakteristika (z. B. Hypotonie, Schwäche der Extremitäten, Motorik gemessen über den Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders [CHOP INTEND]) zwar keine Unterschiede zu Studienbeginn. Für andere Charakteristika bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Studien und zwar sowohl innerhalb der Onasemnogen-Abeparvovec- bzw. Nusinersen-Studien als auch zwischen den Studien zur Intervention und Vergleichstherapie (z. B. Pneumonie oder respiratorische Symptome, Patientinnen und Patienten mit Ernährungsunterstützung, Schluckbeschwerden / Probleme bei der Nahrungsaufnahme).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf dem für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien für das gesamte Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Onasemnogen-Abeparvovec (Stand zum 12.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 06.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategie siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf dem für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien für das gesamte Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Onasemnogen-Abeparvovec (Stand zum 12.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 06.03.2021)

Da der pU auf Basis seiner Informationsbeschaffung zu Onasemnogen-Abeparvovec keine Studien mit Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 identifiziert, verzichtet er auf eine Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC.

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategie siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Nusinersen oder BSC bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf dem für Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 vorgelegten Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien für das gesamte Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

2.6 Fragestellung 4: präsymptomatische Patientinnen und Patientinnen und Patienten

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Onasemnogen-Abeparvovec (Stand zum 12.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 06.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Onasemnogen-Abeparvovec (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine RCTs bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten mit SMA identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen ermöglichen.

Der pU führt daher eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durch und identifiziert für Onasemnogen-Abeparvovec die noch laufende, 1-armige Studie AVXS-101-CL-304 [47,48] (nachfolgend als Studie SPRINT bezeichnet) und für Nusinersen die 1-armige Studie 232SM201 [49-51] (im Folgenden als Studie NURTURE bezeichnet). Die Studie NURTURE ist bereits aus Nutzenbewertung von Nusinersen bekannt [38].

In die Studien SPRINT und NURTURE wurden jeweils Kinder mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation und 2 oder 3 SMN2-Genkopien eingeschlossen. Zum Screening oder direkt vor der Gabe der Studienmedikation lagen noch keine klinischen

Anzeichen oder Symptome der Erkrankung vor. Zum Zeitpunkt der 1. bzw. einmaligen Behandlung mit der Studienmedikation durften die Patientinnen und Patienten nicht älter als 6 Wochen sein. Die Studien entsprechen damit Fragestellung 4 (präsymptomatische Patientinnen und Patienten).

In die Studie SPR1NT wurden 30 Kinder (14 mit 2 SMN2-Genkopien [Kohorte 1] und 15 mit 3 SMN2-Genkopien [Kohorte 2]) eingeschlossen. Bei 1 Patient bzw. 1 Patientin in Kohorte 2 wurden 4 SMN2-Genkopien festgestellt. Sie bzw. er wurde von der Kohorte ausgeschlossen, aber in der Sicherheitspopulation weiter berücksichtigt. In die Studie NURTURE wurden 25 Kinder, davon 15 Kinder mit 2 SMN2-Genkopien und 10 Kinder mit 3 SMN2-Genkopien eingeschlossen.

Vorgehen des pU

Der pU führt keinen Vergleich der Studien SPR1NT und NURTURE durch. Gemäß Angabe des pU liegen für beide Kohorten noch keine finalen Daten in Form eines Studienberichtes vor. Die Studie SPR1NT wurde am 10.04.2018 gestartet und für Kohorte 1 (2 SMN2-Genkopien) am 29.01.2021 beendet. Das voraussichtliche Studienende für Kohorte 2 (3 SMN2-Genkopien) ist das 2. Quartal 2021. Der pU stellt für beide Kohorten Ergebnisse einer Interimsanalyse vom 11.06.2020 im Dossier ergänzend dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Der pU begründet sein Vorgehen, auf einen Vergleich der Studien SPR1NT und NURTURE zu verzichten, mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und einer notwendigen längeren Beobachtungsdauer bei z. B. der Erfassung von motorischen Meilensteinen.

Das Argument des pU, wegen unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten in beiden Studien keinen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien durchzuführen, ist nicht sachgerecht. In der Studie NURTURE wurden die Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien im Median 27 Monate und mit 3 SMN2-Genkopien 23 Monate beobachtet. In der Studie SPR1NT lag die mediane Beobachtungsdauer zum Interimsdatenschnitt am 31.12.2019 für Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien bei 9,9 Monaten und für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien bei 9,0 Monaten. Zum Zeitpunkt des im Dossier dargestellten weiteren Interimsdatenschnitts vom 11.06.2020 lag die mediane Beobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Genkopien bei 14,5 Monaten. Für die Patientinnen und Patienten mit 2 SMN2-Genkopien liegen für diesen Datenschnitt keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor, jedoch ist auch für diese Patientinnen und Patienten davon auszugehen, dass sie zumindest ähnlich lang beobachtet wurden.

Zusammenfassend war die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studien SPR1NT und NURTURE länger als 12 Monate. Dies entspricht dem Einschlusskriterium einer Mindestdauer von 12 Monaten (siehe Abschnitt 2.2). Zwar ist für die Bewertung bestimmter Endpunkte wie dem Erreichen motorischer Meilensteine grundsätzlich eine längere Beobachtungsdauer als 12 Monate wünschenswert. Dies und die zwischen den Studien unterschiedliche

Nachbeobachtungsdauer stellen allerdings prinzipiell keine hinreichenden Ausschlussgründe dar, sofern diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei der Auswertung der Daten und der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für präsymptomatische Patientinnen und Patienten keine Daten zum Vergleich von Onasemnogen-Abeparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen des pU ab, der für das gesamte Anwendungsgebiet von Onasemnogen-Abeparvovec einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Onasemnogen-Abeparvovec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [12]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der SMA nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [41]. Demnach ist Onasemnogen-Abeparvovec indiziert zur Behandlung von

- Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 4 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens mit
 - SMA Typ 1 (Fragestellung 1)
 - SMA Typ 2 (Fragestellung 2)
 - SMA Typ 3 (Fragestellung 3)
- präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4)

Da laut pU Patientinnen und Patienten mit 1 oder 2 SMN2-Kopien in der Regel dem Phänotyp SMA Typ 1 entsprechen und Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Kopien zumeist SMA Typ 2 entwickeln, operationalisiert er die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Auf diese Operationalisierung wird in Abschnitt 3.1.3 näher eingegangen. Der pU macht zur Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten keine Angaben im Dossier.

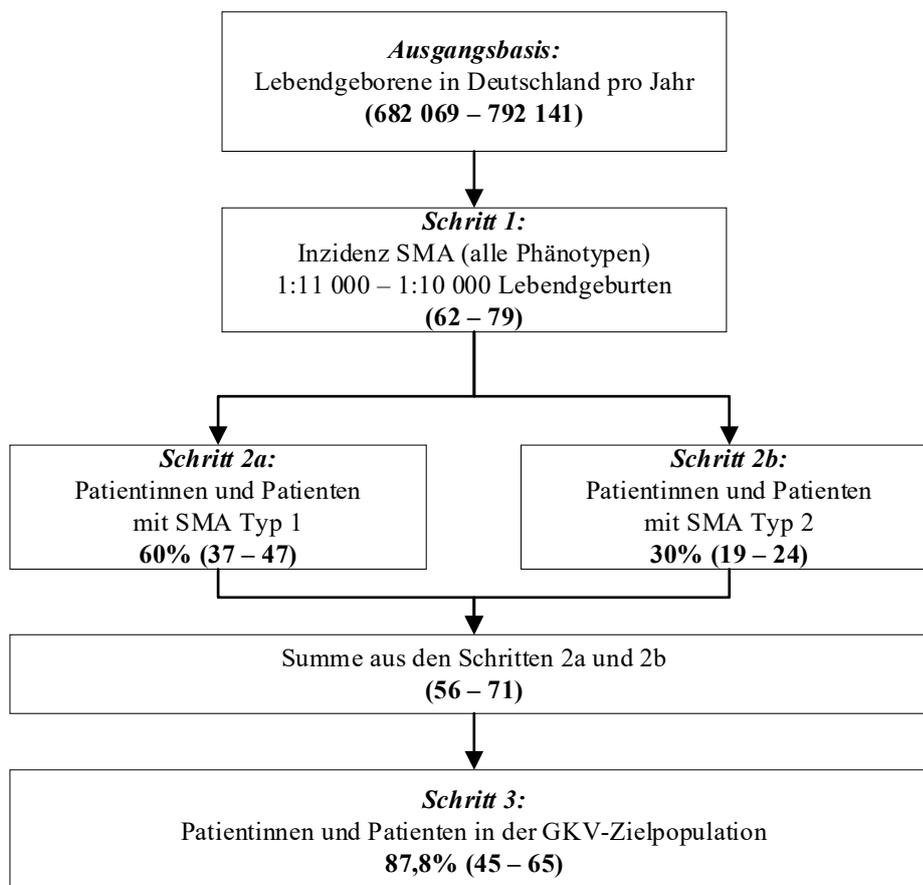
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen großen therapeutischen Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die an der Krankheitsursache ansetzen, schnell wirken und den Verlauf der Erkrankung aufhalten, verlangsamen oder abmildern können. Dabei nennt er u. a. das Erreichen motorischer

Meilensteine, die langfristige funktionelle Unabhängigkeit und die Verlängerung des Überlebens als Therapieziele.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Das Vorgehen im vorliegenden Dossier zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entspricht dem methodischen Vorgehen im vorangegangenen Dossier zu Onasemnogen-Abeparvovec aus dem Jahr 2020 [52]. Dieses Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SMA: spinale Muskelatrophie

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Als Ausgangsbasis zieht der pU die Anzahl der Lebendgeborenen der Jahre 2013 bis 2019 in Deutschland gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes [53,54] heran und bildet hieraus eine Spanne aus der geringsten (682 069 im Jahr 2013) bzw. höchsten Anzahl (792 141 im Jahr 2016) an Lebendgeburten pro Jahr.

Schritt 1: inzidente Patientinnen und Patienten mit SMA

Laut pU liegt die Inzidenz der SMA in der Regel bei 1 pro 11 000 bis 1 pro 10 000 Lebendgeburten. Die seitens des pU angesetzten Angaben zur Inzidenz basieren auf Publikationen von Mercuri et al. aus dem Jahr 2012 [55] (Untergrenze) sowie Govoni et al. aus dem Jahr 2018 [56] und Awano et al. aus dem Jahr 2014 [57] (jeweils Obergrenze). Diese stellen Übersichtsarbeiten dar, die das Krankheitsbild der SMA charakterisieren. Darüber hinaus zitiert der pU eine systematische Übersichtsarbeit von Verhaart et al. aus dem Jahr 2017 [6], die u. a. Angaben zur Inzidenz der SMA aus größtenteils europäischen Studien beinhaltet.

Der pU überträgt die Angaben zum Anteil der SMA auf die Spanne an Lebendgeborenen pro Jahr aus der Ausgangsbasis und ermittelt 62 bis 79 inzidente Patientinnen und Patienten mit SMA.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2

Der pU erläutert, dass die in Schritt 1 ermittelte Spanne Patientinnen und Patienten mit SMA der Phänotypen 1 bis 4 umfasst. Ausgehend von seiner Operationalisierung des Anwendungsgebietes berücksichtigt der pU nachfolgend ausschließlich Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2.

Für SMA Typ 1 veranschlagt der pU einen Anteilswert von 60 %, den er aus einer Studie von Ogino et al. aus dem Jahr 2004 [58], der systematischen Übersichtsarbeit von Verhaart et al. [6] sowie von 2 weiteren Publikationen (Glascock et al. 2018 [10] und Sugarman et al. 2012 [59]) herleitet. Nach Angaben des pU lässt sich selbigen Publikationen [6,10,58] ein Anteilswert von 30 % für SMA Typ 2 an allen Patientinnen und Patienten mit SMA entnehmen.

Der pU wendet die beiden Anteilswerte jeweils auf die im vorigen Schritt geschätzte Spanne an und bildet die Summe der sich daraus ergebenden Anzahl an Patientinnen und Patienten. Er ermittelt so 56 bis 71 Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,8 % [60,61] ermittelt der pU eine Anzahl von 49 bis 62 Patientinnen und Patienten. Ohne Angabe von Gründen rundet er diese Spanne auf eine Anzahl von 45 bis 65 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

In einer sich anschließenden Diskussion führt der pU 2 epidemiologische Studien aus Deutschland des Jahres 2019 [62,63] an, deren Ergebnisse sich seiner Ansicht insgesamt mit seiner Schätzung decken.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen sowie mit Unsicherheiten aufgrund der herangezogenen Literaturangaben behaftet. Die nachfolgende Bewertung entspricht weitgehend der Bewertung zur Herleitung der

Zielpopulation aus dem vorangegangenen Verfahren zu Onasemnogen-Abeparvovec aus dem Jahr 2020 [64]. In der Gesamtschau stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung dar. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung erläutert.

Zu Schritt 1

Für seine Schätzung der Zielpopulation berücksichtigt der pU lediglich inzidente Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Dies ist nur teilweise nachvollziehbar, da im Betrachtungsjahr nicht nur für die neu erkrankte Patientenpopulation eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec infrage kommt. Vielmehr sind prävalente Patientinnen und Patienten, einschließlich präsymptomatische, die gemäß Fachinformation [41] der Zielpopulation entsprechen, zu berücksichtigten. Das Vorgehen des pU führt somit zu einer Unterschätzung des Umfangs der Zielpopulation.

Der pU weist darauf hin, dass Unklarheiten hinsichtlich der den Angaben zugrunde liegenden Studien vorliegen. Bei den vom pU herangezogenen Publikationen [55-57] handelt es sich um Sekundärliteratur, in der auf weiterführende Quellenangaben verwiesen wird. Es lässt sich daher nicht vollständig nachverfolgen, aus welchen Studien die angeführten Angaben zum Anteil der SMA an allen Lebendgeburten ursprünglich stammen.

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Verhaart et al. [6] voneinander abweichende Angaben zur Inzidenz aller SMA-Typen identifizieren lassen. Neben der vom pU herangezogenen Inzidenz (1 pro 10 000 Lebendgeburten), weisen die Autorinnen bzw. Autoren eine Inzidenz von 1 pro 12 000 Lebendgeburten aus.

Demgegenüber weist die vom pU diskutierte Publikation, die sich auf das Neugeborenencreening in 2 deutschen Bundesländern bezieht, abweichend eine höhere Inzidenz von 1 pro 7524 Lebendgeburten (über einen Zeitraum von 13 Monaten) aus [63]. Eine ähnliche Größenordnung wurde auch in neueren Publikationen aus den Jahren 2020 und 2021 zum Neugeborenencreening in den gleichen Bundesländern mit einem längeren Beobachtungszeitraum berichtet [65,66].

Zu Schritt 2

Bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2. Der pU gibt in Modul 3 A des Dossiers korrekt an, dass Patientinnen und Patienten mit 3 SMN2-Kopien auch SMA Typ 1 oder 3 entwickeln können. Die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 und 3 SMN2-Kopien führt nach Aussage des pU zu einer potenziellen Unterschätzung. Der pU erläutert weiterhin, dass durch die Berücksichtigung aller Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 2 auch Patientinnen und Patienten mit 4 SMN2-Kopien in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt werden, obwohl sie vom Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [41] nicht umfasst sind. Laut pU führt dies wiederum zu einer potenziellen Überschätzung des Umfangs der Zielpopulation. Somit führt die Operationalisierung des pU in diesem Schritt zu gegenläufigen Abweichungen.

Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 30 % für SMA Typ 2 an allen Phänotypen der SMA ist mit Unsicherheit versehen. Der zitierten Publikation von Verhaart et al. [6] lässt sich abweichend hierzu ein Anteilswert in Höhe von 20 % entnehmen. Außerdem wird u. a. bei den vom pU angeführten Publikationen der Anteilswert von 30 % für SMA Typ 2 entweder ohne zugehörige Primärquelle angegeben [10], oder es ist abweichend ein Anteil in Höhe von 27 % [6] mit Verweis auf die vom pU ebenfalls zitierte Studie von Ogino et al. [58] zu finden.

Der pU erläutert, dass die bereits erwähnte Publikation aus Deutschland zum Neugeborenen-Screening [63] nicht nur in Bezug auf die Inzidenz, sondern auch in Bezug auf den Anteil an Patienten mit verschiedenen Subtypen, abgeleitet über die Anzahl der SMN2-Kopien, abweicht. Eine Schätzung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis dieser Quelle liegt innerhalb der von ihm ausgewiesenen Spanne.

Präsymptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU macht zur Anzahl der präsymptomatischen Patientinnen und Patienten keine Angaben im Dossier.

Es wird angenommen, dass sich die Inzidenz bei einem flächendeckenden Neugeborenen-Screening im 1. Jahr der Einführung dieses Screenings erhöhen wird. Dies lässt sich damit erklären, dass neben den bisher symptomatischen Patientinnen und Patienten zusätzlich präsymptomatische Patientinnen und Patienten durch eine vorgelagerte Diagnose mithilfe des Neugeborenen-Screenings identifiziert werden. Die Gesamtanzahl der neu Diagnostizierten kann somit im 1. Jahr der Einführung dieses Screenings deutlich höher liegen.

Die Inzidenz wird in den darauffolgenden Jahren nach Einführung des Neugeborenen-Screenings wieder abnehmen, da die Anzahl der neu diagnostizierten symptomatischen Patientinnen und Patienten geringer und eine konstante Anzahl an präsymptomatisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten angenommen wird.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, keine wesentlichen Änderungen der Inzidenz.

Er prognostiziert die Inzidenzen für SMA Typ 1 und 2 in Deutschland bis zum Jahr 2026 auf Basis der vom ihm fortgeschriebenen Anzahl der Lebendgeborenen unter Annahme einer mittleren jährlichen Zunahme von 17 164 Geburten. Er geht davon aus, dass der Umfang der Inzidenz für SMA Typ 1 und 2 auf eine Spanne von insgesamt 74 bis 81 Patientinnen und Patienten (49 bis 54 für SMA Typ 1; 25 bis 27 für SMA Typ 2) im Jahr 2026 steigen wird.

Der pU geht grundsätzlich von einer steigenden Prävalenz aus. Er gibt an, dass eine fundierte Schätzung jedoch zurzeit nicht möglich ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- präsymptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4) sowie symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 1 und 2 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellungen 1 und 2):
 - Nusinersen
- symptomatische Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA Typ 3 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen macht der pU separate Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten für das 1. Behandlungsjahr (inklusive erforderliche Aufsättigungsdosen für Nusinersen) und nachfolgende Behandlungsjahre (erforderliche Erhaltungsdosen für Nusinersen). Der pU macht keine Angaben für BSC.

Der pU geht sowohl für Onasemnogen-Abeparvovec als auch für Nusinersen von einer stationären Anwendung aus. Dementsprechend macht er Angaben zu Kosten im stationären Setting.

3.1.5 Behandlungsdauer

Für Onasemnogen-Abeparvovec veranschlagt der pU eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Für Nusinersen setzt der pU eine Anzahl von 6 Behandlungen im 1. Behandlungsjahr an. Für die Folgejahre geht er von einer kontinuierlichen Therapie mit 3 Behandlungen pro Jahr aus. Diese Angaben sind plausibel und entsprechen den Fachinformationen [41,44].

3.1.6 Verbrauch

Onasemnogen-Abeparvovec wird gewichtsabhängig mit einer Dosis von nominal $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg verabreicht [41]. Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der in der Fachinformation [41] empfohlenen Dosierungen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 2,6 kg bis 21,0 kg.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nusinersen (12 mg pro Gabe) entsprechen ebenfalls der Fachinformation [44].

3.1.7 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass Onasemnogen-Abeparvovec derzeit ausschließlich stationär eingesetzt und im Direktvertrieb an die Krankenhausapotheken abgegeben wird, weshalb es nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung unterliegt. Dem pU zufolge erfolgt die Gabe von Nusinersen derzeit ebenfalls vorrangig stationär. Für Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen veranschlagt der pU daher den jeweiligen Klinikeinkaufspreis zuzüglich des Mehrwertsteuersatzes in Höhe von 19 %.

Die Angaben des pU zum Klinikeinkaufspreis von Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 wieder.

3.1.8 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Onasemnogen-Abeparvovec benennt der pU verschiedene Laboruntersuchungen und eine Begleitmedikation mit Prednisolon als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Leistungen sowie die Anzahl der Anwendungen lassen sich anhand der Fachinformation [41] insgesamt nachvollziehen. Der pU gibt an, dass im stationären Bereich keine gesonderten Kosten für die genannten Leistungen anfallen, da sie mit Pauschalen und Entgelten abgedeckt seien. Es ist zu beachten, dass für Kontrolluntersuchungen und die begleitende Kortikosteroidgabe im Anschluss an die stationäre Behandlung Kosten im ambulanten Bereich anfallen.

Für die Testung auf AAV9-Antikörper [41] fallen laut pU keine Kosten an, da der Test vom pU zur Verfügung gestellt wird.

Für Nusinersen weist der pU darauf hin, dass die Anwendung gemäß Fachinformation als intrathekale Bolusinjektion mittels Lumbalpunktion erfolgt. In diesem Zusammenhang erläutert er, dass für die intrathekale Gabe von Nusinersen im Jahr 2019 ein (unbewertetes) Zusatzentgelt sowie im Jahr 2020 ein Code gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) eingeführt wurde. Da laut pU mit dem Zusatzentgelt sowohl die Arzneimittelkosten als auch potenzielle Kosten für die Gabe des Arzneimittels umfasst werden, kann seiner Angabe nach keine differenzierte Quantifizierung der Kosten für die intrathekale Gabe von Nusinersen erfolgen.

Für die Kosten der stationären Behandlung berücksichtigt der pU ausschließlich die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, die zusätzlich für die Gabe von Nusinersen im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec anfallen (5 zusätzliche Aufenthalte im 1. Jahr bzw. jeweils 3 zusätzliche Aufenthalte pro Jahr ab dem 2. Jahr). Zu diesem Zweck berechnet der pU die stationären Kosten näherungsweise über die diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) B85D (Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose) und B85B (Degenerative Krankheiten des Nervensystems mit äußerst schweren oder schweren Komplikationen oder Komorbiditäten). Die Auswahl der DRGs begründet der pU damit, dass diese für Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose G12.0 (infantile spinale Muskelatrophie, Typ 1) oder G12.1 (sonstige vererbte spinale Muskelatrophie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) ausgelöst werden können. Zudem zieht er für seine Berechnung die im Fallpauschalen- und Pflegeerlöskatalog 2021 [67] aufgeführten Bewertungsrelationen sowie die gerundete mittlere Verweildauer heran. Auf Grundlage des Pflegeentgeltwertes von 163,09 € sowie eines fiktiven Bundesbasisfallwertes (BBFW) für das Jahr 2021 in Höhe von 3750,00 € (tatsächlich vereinbarter BBFW für das Jahr 2021: 3747,98 € [68]) berechnet der pU Kosten in Höhe von 2613,64 € bis 5652,40 € pro stationärem Aufenthalt. Diese Angabe ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ist jedoch anzumerken, dass die verwendeten DRGs auch von anderen Hauptdiagnosen ausgelöst werden, sodass die mittlere Verweildauer keine für die SMA spezifische Berechnungsgrundlage darstellt und der Pflegeerlös dementsprechend abweichen kann.

3.1.9 Jahrestherapiekosten

Der pU weist in Abschnitt 3.3.5 von Modul 3 A des Dossiers keine Jahrestherapiekosten für Onasemnogen-Abeparvovec aus. Dies begründet er damit, dass das Konzept von Jahrestherapiekosten für eine einmalig angewendete Gentherapie mit langfristiger Wirksamkeit aus seiner Sicht nicht sachgerecht sei. Er ermittelt in dem genannten Abschnitt stattdessen die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient bei einer 10- bzw. 15-Jahres-Betrachtung. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert.

Der pU gibt jedoch in Abschnitt 3.3.4 von Modul 3 A des Dossiers Arzneimittelkosten für das 1. Jahr der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Höhe von 2 314 550,00 € an. Diese Angabe ist plausibel. Zudem gibt der pU an, dass keine gesonderten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im stationären Bereich anfallen. Es ist zu beachten, dass für Kontrolluntersuchungen und die begleitende Kortikosteroidgabe im Anschluss an die stationäre Behandlung Kosten im ambulanten Setting anfallen.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Nusinersen beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4 dargestellt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die berücksichtigten Kosten für zusätzliche stationäre Aufenthalte im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec können je nach veranschlagter Verweildauer abweichen.

Der pU macht keine Angaben für BSC. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.1.10 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass derzeit keine verlässliche Abschätzung eines erwarteten Versorgungsanteils erfolgen kann. Er erläutert, dass mit Nusinersen und Risdiplam weitere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet zugelassen sind, wodurch der Versorgungsanteil von Onasemnogen-Abeparvovec niedriger liegen könne. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten könne jedoch durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings erhöht werden. Zudem weist der pU darauf hin, dass aufgrund der einmaligen Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind. Er listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [41] auf, wobei er diesen jedoch nur eine untergeordnete Rolle für die Einschätzung der Versorgungsanteile zuschreibt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Onasemnogen-Abeprarvovec ist indiziert zur Behandlung von:

- Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Onasemnogen-Abeprarvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit		
1	SMA Typ 1	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
2	SMA Typ 2		Zusatznutzen nicht belegt
3	SMA Typ 3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens	Nusinersen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In dieser Indikation können verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß dem Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Abs. 6 SGB V als 2. Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [12]), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der SMA oder eine entsprechende Beatmung der Patientinnen und Patienten, sofern dies erforderlich ist, geeignet sein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Onasemnogen-Abeparvovec	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder ▪ bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens davon	45–65	In der Gesamtschau stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung dar, da der pU lediglich im Betrachtungsjahr neu erkrankte Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Dadurch werden prävalente Patientinnen und Patienten, einschließlich präsymptomatische, die gemäß Fachinformation [41] der Zielpopulation entsprechen, vernachlässigt.
	Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens mit	k. A.	
	SMA Typ 1 (Fragestellung 1)		
	SMA Typ 2 (Fragestellung 2)		
	SMA Typ 3 (Fragestellung 3)		
präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4)			
a. Angabe des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Onasemnogen-Abeparvovec	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder ▪ bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens 	1. Jahr: 2 314 550 ^b Folgejahre: 0	1. Jahr: 0 ^c Folgejahre: 0	k. A.	1. Jahr: 2 314 550	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist zu beachten, dass für Kontrolluntersuchungen und die begleitende Kortikosteroidgabe zusätzliche Kosten im ambulanten Setting im Anschluss an die stationäre Behandlung anfallen.
Nusinersen	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 4) sowie symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2 mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellungen 1 und 2)	1. Jahr: 538 623,78 ^b Folgejahre: 269 311,89 ^b	1. Jahr: 13 068,20–28 262,00 Folgejahre: 7840,92–16 957,20	k. A.	1. Jahr: 551 691,98–566 885,78 Folgejahre: 277 152,81–286 269,09	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die berücksichtigten Kosten für zusätzliche stationäre Aufenthalte im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec können je nach veranschlagter Verweildauer abweichen.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder BSC	symptomatische Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 3 mit bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens (Fragestellung 3)					
Nusinersen		1. Jahr: 538 623,78 ^b Folgejahre: 269 311,89 ^b	1. Jahr: 13 068,20–28 262,00 Folgejahre: 7840,92–16 957,20	k. A.	1. Jahr: 551 691,98–566 885,78 Folgejahre: 277 152,81–286 269,09	
BSC		k. A.				

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben basieren auf dem Klinikeinkaufspreis gemäß Lauer-Taxe zzgl. 19 % Mehrwertsteuer. c. Der pU gibt für Onasemnogen-Abeparvovec an, dass keine gesonderten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im stationären Bereich anfallen. Für die Kosten der stationären Behandlung berücksichtigt der pU ausschließlich die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, die zusätzlich für die Gabe von Nusinersen im Vergleich zu Onasemnogen-Abeparvovec anfallen (5 zusätzliche Aufenthalte im 1. Jahr bzw. 3 zusätzliche Aufenthalte ab dem 2. Jahr). Daher weist der pU für Onasemnogen-Abeparvovec keine Kosten für die stationäre Behandlung aus.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

Körpergewicht [kg]	Dosis [vg]	Dosisvolumen [mL]	Durchstechflaschen pro Karton
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	2
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	3
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8	3
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5	4
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3	4
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0	4
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8	5
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5	5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3	5
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0	6
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8	6
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5	6
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3	7
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0	7
10,1 – 10,5	$1,2 \times 10^{15}$	57,8	7
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5	8
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3	8
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0	8
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8	9
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5	9
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3	9
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0	10
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8	10
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5	10
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3	11
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0	11
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8	11
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5	12
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3	12
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0	12
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8	13
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5	13
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3	13
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0	14
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8	14
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5	14

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

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

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

- *Hepatotoxizität*
- *Transiente Thrombozytopenie*

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

Tabelle 1-17: Immunmodulatorisches Therapieregime vor und nach der Infusion

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

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

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

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

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

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

Spezielle Anforderungen für den Umgang mit dem Arzneimittel

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

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

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

Weitere Anforderungen nach Zulassung des Arzneimittels

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3825/2020-07-01_Nutzenbewertung_G-BA_Onasemnogen_Abeparvovec-D-549.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 Satz 1 SGB V zu Onasemnogen-Abeparvovec [online]. 2020 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4587/2020-12-03_AM-RL-XII_Aussetzung-OnasemnogenAbeparvovec_D-549_BAnz.pdf.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Chen T-H. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci* 2020; 21(9). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
6. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
7. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ et al. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; 21: 231-261. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-102319-103602>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Neugeborenen-Screening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7155/2020-12-17_Kinder-RL_SMA_TrG.pdf.
9. Glascock J, Sampson J, Connolly AM et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7(2): 97-100. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190468>.

10. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 145-158. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-180304>.
11. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22(8): 1027-1049. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073807305788>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Heilmittel-Richtlinie - Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (HeilM-RL) [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL_2020-10-15_iK-2021-01-01.pdf.
13. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2021. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>.
14. Novartis Gene Therapies. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421977>.
15. AveXis. Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101 [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001235-27.
16. Novartis Gene Therapies. Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122952>.
17. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(2): 179-185. <https://dx.doi.org/10.1002/ppul.24203>.
18. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(3): 307-317. <https://dx.doi.org/10.3233/JND-190403>.
19. Dabbous O, Maru B, Jansen JP et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther* 2019; 36(5): 1164-1176. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-00923-8>.
20. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol* 2019; 98: 39-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005>.
21. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1713-1722. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>.

22. European Medicines Agency. Zolgensma; European Public Assessment Report [online]. 2020 [Zugriff: 28.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. AveXis. Phase 3, Open Label, Single Arm, Single Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS 101 by Intravenous Infusion [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000266-29.
24. Novartis Gene Therapies. Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03461289>.
25. AveXis. Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 with One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000095-38.
26. Novartis Gene Therapies. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306277>.
27. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(4): 284-293. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00001-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00001-6).
28. Biogen. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839656>.
29. Ionis Pharmaceuticals. A Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Patients With Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000621-12.
30. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017-3026. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2816%2931408-8>.
31. Biogen. Nusinersen (Spinraza); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#dossier>.

32. European Medicines Agency. Spinraza; Assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 03.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf.
33. Biogen. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193074>.
34. Isis Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29.
35. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377(18): 1723-1732. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation Kinder-Richtlinie: Neugeborenencreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7156/2020-12-17_Kinder-RL_SMA_ZD.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2017 [Zugriff: 27.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-114_nusinersen_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
39. Biogen. An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443 [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16.
40. Biogen. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594124>.
41. Novartis Gene Therapies EU. Zolgensma 2 x 10¹³ Vektorgenome/ml Infusionslösung. 2020.

42. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 197-207.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
43. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103-115.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
44. Biogen Netherlands. Spinraza 12 mg Injektionslösung. 2017.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
46. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
47. AveXis. A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2 [online]. [Zugriff: 28.05.2021]. URL:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35.
48. Novartis Gene Therapies. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 [online]. 2021 [Zugriff: 28.05.2021]. URL:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03505099>.
49. Biogen. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) [online]. 2019 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386553>.
50. Biogen Idec Research. An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptom [online]. [Zugriff: 25.01.2021]. URL:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12.
51. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11): 842-856.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.

52. AveXis EU. Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/#dossier>.
53. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung; Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2018]. URL: <https://www.destatis.de>.
54. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2020 [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de>.
55. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11(5): 443-452. [https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70061-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70061-3).
56. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP et al. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol* 2018; 55(8): 6307-6318. <https://dx.doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>.
57. Awano T, Kim JK, Monani UR. Spinal muscular atrophy: journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics* 2014; 11(4): 786-795. <https://dx.doi.org/10.1007/s13311-014-0293-y>.
58. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(12): 1015-1023. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201288>.
59. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(1): 27-32. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>.
60. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 13.01.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
61. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de>.
62. König K, Pechmann A, Thiele S et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 152. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1125-2>.
63. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(4): 503-515. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-190428>.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-12_onasemnogen-abeparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
65. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? J Neuromuscul Dis 2020; 7(2): 109-117. <https://dx.doi.org/10.3233/jnd-200475>.
66. Vill K, Schwartz O, Blaschek A et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 153. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>.
67. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 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 [online]. 2021 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021.
68. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2021 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2021.pdf.
69. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2009; 124(6): 1694-1701. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2345>.
70. Bertini E, Burghes A, Bushby K et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2005; 15(11): 802-816. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2005.07.005>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Onasemnogen-Abeparvovec

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
onasemnogene OR AVXS-101 OR AVXS101

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
onasemnogen* OR AVXS-101 OR AVXS101 OR (AVXS 101)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
onasemnogene OR AVXS-101 OR AVXS101 OR AVXS 101

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nusinersen* OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR (ISIS 396443)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
nusinersen OR ISIS396443 OR ISIS-396443 OR ISIS 396443

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)**B.1 Studiencharakteristika**

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec						
START	1-armig	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter \leq 6 Monate zum Zeitpunkt der Behandlung^b ▪ Symptombeginn im Alter \leq 6 Monate ▪ Hypotonie ▪ 2 SMN2-Genkopien^c 	Onasemnogen-Abeparvovec ^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte 1 (niedrige Dosis): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg KG (N = 3)^e ▪ Kohorte 2 (therapeutische Dosis): $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg KG^f (N = 12) 	Screening: 30 Tage Behandlung: einmalige Infusion (Tag 0) Nachbeobachtung: 24 Monate ^g	1 Zentrum in den USA 05/2014–12/2015 finaler Datenschnitt: 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)	primär: Auftreten von behandlungs-assoziierten UEs Grad \geq 3 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität und UEs
STRIVE-EU	1-armig	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter $<$ 6 Monate ($<$ 180 Tage) zum Zeitpunkt der Behandlung ▪ klinischen SMA-Symptomen^h ▪ 2 SMN2-Genkopien^h ▪ der Fähigkeit dünnflüssige Nahrung zu schlucken (Schlucktest) 	Onasemnogen-Abeparvovec (N = 33) ⁱ	Screening: \leq 30 Tage Behandlung: einmalige Infusion (Tag 1) Nachbeobachtung: bis zu einem Alter von 18 Monaten ^j	10 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich 08/2018–11/2020 finaler Datenschnitt 16.11.2020 (nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient 18 Monate alt war)	primär: Erreichens des WHO-Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (\geq 10 Sekunden)“ in einem Alter von bis zu 18 Monaten sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität und UEs

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
STRIVE- US	1-armig	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer biallelischen SMN1-Mutation, und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt der Behandlung ▪ klinischen SMA-Symptomen^h ▪ 2 SMN2-Genkopien^h ▪ der Fähigkeit dünnflüssige Nahrung zu schlucken (Schlucktest) 	Onasemnogen-Abeparvovec (N = 22)	Screening: ≤ 30 Tage Behandlung: einmalige Infusion (Tag 1) Nachbeobachtung: bis zu einem Alter von 18 Monaten ⁱ	12 Zentren in den USA 10/2017–12/2019 finaler Datenschnitt zum 12.12.2019 (nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient 18 Monate alt war)	koprimäre Endpunkte: Erreichen des WHO-Meilensteins „Unabhängiges Sitzen (≥ 30 Sekunden)“ in einem Alter von 18 Monaten und Überleben ^k in einem Alter von 14 Monaten sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität und UEs
Studien mit Nusinersen						
CS3A	1-armig	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter ≥ 21 Tage bis < 7 Monate (210 Tage) zum Zeitpunkt des Screenings ▪ Symptombeginn im Alter ≥ 21 Tagen und < 6 Monaten (180 Tagen) 	Nusinersen (N = 21) ^l <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mg (N = 4) ▪ 12 mg (N = 16) 	Screening: 21 Tage Behandlung: bis Tag 1261 Nachbeobachtung: 3 Monate (bis Tag 1352) ^m	4 Zentren in Kanada und USA 05/2013–06/2017 finaler Datenschnitt: 21.08.2017 (nach 1352 Tagen)	primär: Anteil der HINE-Subskala 2-Responder (Verbesserung) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ENDEAR	RCT, doppel- blind, parallel	Patientinnen und Patienten mit genetischem Nachweis einer 5q-assoziierten SMA und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Alter ≤ 7 Monate (210 Tage) zum Zeitpunkt des Screenings ▪ Symptombeginn im Alter ≤ 6 Monateⁿ ▪ 2 SMN2-Genkopien 	Nusinersen + BSC (N = 81 ^l) Scheinintervention + BSC (N = 41) ^e	Screening: ≤ 21 Tage Behandlung: geplant 10 Monate (bis Tag 302) ^o Nachbeobachtung: geplant 3 Monate (bis Tag 394) ^{m, o, p}	31 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frank- reich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA geplant: 07/2014–07/2017 ^o finaler Datenschnitt: 16.12.2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der HINE- Subskala 2- Responder ▪ Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, UEs
SHINE	1-armige Lang- zeit- studie	Patientinnen und Patienten mit SMA, die innerhalb der vorausgehenden 16 Wochen eine der Indexstudien mit Nusinersen (ENDEAR; CS3A, CHERISH, CS12 oder EMBRACE) gemäß Studienprotokoll oder aufgrund der Entscheidung des Sponsors (z. B. vorzeitiger Abschluss der Indexstudie) abgeschlossen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gruppe 1A: Scheinintervention in ENDEAR, Nusinersen in SHINE (N = 24)^e ▪ Gruppe 1B: Nusinersen in ENDEAR, Nusinersen in SHINE (N = 65) ▪ Gruppe 2A: Scheinintervention in CHERISH, Nusinersen in SHINE (N = 42)^e ▪ Gruppe 2B: Nusinersen in CHERISH, Nusinersen in SHINE (N = 83)^e ▪ Gruppe 3: Nusinersen in CS12, Nusinersen in SHINE (N = 45)^e ▪ Gruppe 4: Nusinersen in CS3A, Nusinersen in SHINE (N = 13) ▪ Gruppe 5: Nusinersen in EMBRACE, Nusinersen in SHINE (N = 20)^e 	Screening: 21 Tage Behandlung: bis Tag 1800	42 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Korea, Schweden, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 05/2015–laufend (geplantes Studienende ist 2023) Interimsanalyse: 27.08.2019	primär: UEs, SUEs, Vitalparameter, Laboruntersuchungen und Begleitmedikation sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten bzw. eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. gemäß Protokoll-Addendum 2 (24. Juni 2015) erfolgte eine Änderung des Einschlusskriteriums von ≤ 9 Monate zu ≤ 6 Monate zum Zeitpunkt der Vektorinfusion; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 9 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>c. ohne c.859G>C-Mutation in Exon 7, die mit einem milderem Phänotyp assoziiert ist</p> <p>d. Die Studie wurde initial mit 4 verschiedenen Kohorten (1, 2A, 2B, 3) geplant. In der Studie wurde keine Dosis-Eskalation bis zu Kohorte 3 (hohe Dosis) durchgeführt. Kohorten 2A und 2B (therapeutische Dosis) wurden zusammengefasst.</p> <p>e. Die Kohorte bzw. der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Die in der Studie verwendete Dosierung entspricht der in der Fachinformation angegebenen therapeutischen Dosierung von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Die verschiedenen Konzentrationsangaben beziehen sich ausschließlich auf eine unterschiedliche Messmethode (qPCR in der Studie START vs. ddPCR in den STRIVE-Studien).</p> <p>g. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie LT-001 mit einer geplanten Nachbeobachtung von bis zu 15 Jahren nach Gabe der Studienmedikation teilnehmen.</p> <p>h. Gemäß Einschlusskriterien konnten auch präsymptomatische Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit 1 SMN2-Genkopie sowie Patientinnen und Patienten mit einer c.859G>C-Mutation in Exon 7 an der Studie teilnehmen. Solche Patientinnen und Patienten wurden allerdings nicht in die Studien eingeschlossen.</p> <p>i. 1 Patientin bzw. 1 Patient wurde an Tag 181 dosiert und daher nicht in der ITT-Auswertungspopulation berücksichtigt (ITT-Kriterium war eine Dosierung vor Tag 180).</p> <p>j. Nach der letzten Studienvisite im Alter von 18 Monaten oder vorzeitigem Therapieabbruch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie LT-002 teilnehmen.</p> <p>k. definiert als Nichteintreten des kombinierten Endpunkts Tod oder dauerhafte Beatmung</p> <p>l. 1 Patientin oder Patient erhielt keine Studienmedikation</p> <p>m. Nach dem letzten Studienbesuch oder im Falle einer frühzeitigen Beendigung der Studie basierend auf den Daten der geplanten Interimsanalyse konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen.</p> <p>n. Patientinnen und Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen von SMA von Geburt an oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt wurden ausgeschlossen.</p> <p>o. Die Studie wurde aufgrund des erzielten Wirksamkeitsnachweises der präspezifizierten Interimsanalyse frühzeitig beendet. Es ergibt sich eine patientenindividuelle Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer umfasst 280 Tage für den Nusinersen-Arm und 187 Tage für den Scheininterventionsarm.</p> <p>p. Die Nachbeobachtung begann nach der letzten Gabe von Nusinersen bzw. der Scheinintervention an Tag 302 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie.</p> <p>BSC: Best supportive Care; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; ITT: Intention to treat; KG: Körpergewicht; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ddPCR: droplet digital Polymerase Chain Reaction; qPCR: quantitative Polymerase Chain Reaction; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vg: Vektorgenom; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

B.2 Interventionscharakteristika

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention
Studien mit Onasemnogen-Abeparvovec	
START	<p>Onasemnogen-Abeparvovec, i. v. (verabreicht als einmalige Infusion [Tag 0] über 60 Minuten)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte 1 (niedrige Dosis): $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg KG ▪ Kohorte 2 (therapeutische Dosis): $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg KG^a
	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Gabe von Prednisolon (ab Tag -1 für ungefähr 30 Tage: ca. 1 mg/kg KG/Tag)^b ▪ Patientinnen und Patienten wurden ermutigt während der gesamten Studie alle routinemäßig geplanten Impfungen zu befolgen, wie durch das CDC empfohlen. ▪ Saisonale Impfungen, inklusive der Palivizumab-Prophylaxe (Synagis) zur Verhinderung von Infektionen mit dem respiratorischen Synzytial-Virus wurden empfohlen <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung von Myopathie, Neuropathie oder Diabetes mellitus ▪ laufende immunsuppressive Behandlung oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate nach Beginn der Studie (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab) ▪ Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA, welche nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt.
STRIVE-EU	<p>Onasemnogen-Abeparvovec, i. v. (verabreicht als einmalige Infusion [Tag 1] über 60 Minuten [abhängig vom Gesamtvolumen])</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg KG
	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Gabe von Prednisolon (oder Prednisolon-Äquivalent) (Tag -1, 1 und 2: ca. 2 mg/kg KG/Tag, ab Tag 3 für mindestens 30 Tage 1 mg/kg KG/Tag)^b ▪ Patientinnen und Patienten wurden ermutigt während der gesamten Studie alle routinemäßig geplanten Impfungen zu befolgen, wie durch europäische Leitlinien empfohlen. ▪ Saisonale Impfungen, inklusive der Palivizumab-Prophylaxe (Synagis) zur Verhinderung von Infektionen mit dem respiratorischen Synzytial-Virus wurden empfohlen^c <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung von Myopathie, Neuropathie oder Diabetes mellitus ▪ laufende immunsuppressive Behandlung, Plasmapherese, Immunmodulatoren (z. B. Adalimumab) oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate vor Gabe der Studienmedikation (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab) ▪ Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor Screening ▪ Therapie mit einem oralen β2-Agonisten musste bis 30 Tage vor Gabe der Studienmedikation beendet werden; die Anwendung inhalativer β2-Agonisten zur Behandlung respiratorischer Komplikationen war erlaubt

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention
STRIVE-US	<p>Onasemnogen-Abeparvovec, i. v. (verabreicht als einmalige Infusion [Tag 1] über 30 bis 60 Minuten [abhängig vom Gesamtvolumen])</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg KG <hr/> <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Gabe von Prednisolon (ab Tag -1 für mindestens 30 Tage ca. 1 mg/kg KG/Tag)^b ▪ Verwendung von Kortikosteroiden nach Abschluss der Prednisolon-Anpassung als Teil der routinemäßigen klinischen Behandlung ▪ Routineimpfungen und saisonale Impfungen, inklusive der Palivizumab-Prophylaxe (Synagis) zur Verhinderung von Infektionen mit dem respiratorischen Synzytial-Virus, gemäß den Empfehlungen der amerikanischen Akademie für Pädiatrie [69]^c <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung von Myopathie oder Neuropathie, sowie zur Behandlung von Diabetes mellitus ▪ laufende immunsuppressive Behandlung, Plasmapherese, Immunmodulatoren (z. B. Adalimumab) oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate vor Gabe der Studienmedikation (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporine, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline, Rituximab) ▪ Teilnahme an einer klinischen Studie zur Behandlung der SMA (Ausnahme: Beobachtungsstudien oder nicht interventionelle Studien) oder Behandlung mit einer Studienmedikation oder einem kommerziellen Produkt mit dem Ziel die SMA zu behandeln (z. B. Nusinersen, Valproinsäure) zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Screening ▪ Therapie mit einem oralen β2-Agonisten musste bis 30 Tage vor Gabe der Studienmedikation beendet werden; die Anwendung inhalativer β2-Agonisten zur Behandlung respiratorischer Komplikationen war erlaubt
Studien mit Nusinersen	
CS3A	<p>Nusinersen, intrathekale Bolusinjektion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte 1 (6 mg): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aufsättigungsdosis: altersadjustiert basierend auf dem CSF-Volumen an Tag 1, 15 und 85, äquivalent zu einer Dosis von 6 mg in einem Alter von 2 Jahren^d ▫ Erhaltungsdosis: anschließend 12 mg alle 4 Monate bis Tag 1261 ▪ Kohorte 2 (12 mg): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aufsättigungsdosis: altersadjustierte basierend auf dem CSF-Volumen an Tag 1, 15 und 85, äquivalent zu einer Dosis von 12 mg in einem Alter von 2 Jahren^d ▫ Erhaltungsdosis: anschließend 12 mg alle 4 Monate bis Tag 1261 <hr/> <p>Vorbehandlung^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin ▪ Die medizinische Versorgung wird gemäß Konsenserklärung [11] erfüllt und voraussichtlich nach Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes weiterhin erfüllt. <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit experimentellen Wirkstoffen (z. B. Albuterol, Riluzol, Carnitin, Kreatin, Natriumphénylbutyrat, Salbutamol, Valproat, Hydroxyharnstoff), Biologika oder Medizinprodukten innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn und während der Studie ▪ jede Vorgeschichte von Gentherapie oder Zelltransplantation

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention																								
ENDEAR	Nusinersen, altersadjustierte Dosis (nach untenstehendem Schema) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29 und 64, 183 und 302																								
	+ BSC																								
	Schema der altersadjustierten Dosierung:																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter (Monate)</th> <th>Geschätztes CSF-Volumen (ml)</th> <th>Injektionsvolumen (ml)</th> <th>Dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–3</td> <td>120</td> <td>4,0</td> <td>9,6</td> </tr> <tr> <td>3–6</td> <td>130</td> <td>4,3</td> <td>10,3</td> </tr> <tr> <td>6–12</td> <td>135</td> <td>4,5</td> <td>10,8</td> </tr> <tr> <td>12–24</td> <td>140</td> <td>4,7</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>> 24</td> <td>150</td> <td>5,0</td> <td>12,0</td> </tr> </tbody> </table>	Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)	0–3	120	4,0	9,6	3–6	130	4,3	10,3	6–12	135	4,5	10,8	12–24	140	4,7	11,3	> 24	150	5,0	12,0
	Alter (Monate)	Geschätztes CSF-Volumen (ml)	Injektionsvolumen (ml)	Dosis (mg)																					
	0–3	120	4,0	9,6																					
	3–6	130	4,3	10,3																					
	6–12	135	4,5	10,8																					
	12–24	140	4,7	11,3																					
	> 24	150	5,0	12,0																					
Dosisanpassungen waren nicht erlaubt																									
Verzögerung der Dosierung bis 8 Wochen erlaubt																									
Vorbehandlung^c																									
<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Versorgung entspricht nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin internationalen Behandlungsstandards in Bezug auf Maßnahmen im respiratorischen und gastrointestinalen Bereich [11,70] ▪ adäquate Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (mit oder ohne Gastrostomie) nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin ▪ Vorliegen einer entsprechenden medizinischen Versorgung, wie z. B. Routineimpfungen (einschließlich Grippe-, Pneumokokken- und Pneumovirus-Prophylaxe, soweit verfügbar) 																									
Erlaubte Begleitbehandlung																									
<ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapie nach Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes zur Behandlung von Nebenwirkungen und zur Gewährleistung einer adäquaten unterstützenden Versorgung 																									
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung																									
<ul style="list-style-type: none"> ▪ für SMA nicht zugelassene experimentelle Wirkstoffe (z. B. Salbutamol / Salmeterol oral, Riluzol, Carnitin, Natriumphénylbutyrat, Valproat, Hydroxyharnstoff), Biologika oder Medizinprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ jegliche Vorbehandlung mit einer Gentherapie, mit Antisense-Oligonukleotiden oder einer Zelltransplantation 																									
SHINE	Nusinersen, intrathekale Bolusinjektion																								
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 mg alle 4 Monate bis Tag 1800^c (für Patientinnen und Patienten, die in den Studien ENDEAR und CS3A Nusinersen erhalten haben) 																								
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung																								
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit anderen experimentellen Wirkstoffen, Biologika, oder Medizinprodukten innerhalb von 1 Monat vor Screening oder 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem was länger ist 																								

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention
	<p>a. Die in der Studie verwendete Dosierung entspricht der in der Fachinformation angegebenen therapeutischen Dosierung von $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg. Die verschiedenen Konzentrationsangaben beziehen sich ausschließlich auf eine unterschiedliche Messmethode (qPCR in der Studie START vs. ddPCR in den STRIVE-Studien).</p> <p>b. zur Verringerung der Immunantwort auf die AAV-basierte Therapie; 30 Tage nach Infusion konnte das Prednisolon schrittweise in Abhängigkeit von den Leberfunktionswerten ausgeschlichen werden. Die Vorgaben in den Studien entsprechen grundsätzlich den Empfehlungen der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec [41]</p> <p>c. Hierbei handelt es sich um Einschlusskriterien der Studie</p> <p>d. ein Schema zur altersadjustierten Dosierung liegt nicht vor</p> <p>e. 12 mg Nusinersen seit der Implementierung der Protokollversion 2 (31. Januar 2017); In der Protokollversion 1 erhielten alle Patientinnen und Patienten eine altersadjustierte Dosis basierend auf dem CSF-Volumen vor Zulassung von Nusinersen (ab einem Alter von 24 Monaten entspricht diese einer 12-mg-Dosis).</p> <p>AAV: adenoassoziiertes Virus; CDC: Center for Disease Control; CSF: Zerspinalflüssigkeit; KG: Körpergewicht; ddPCR: droplet digital Polymerase Chain Reaction; qPCR: quantitative Polymerase Chain Reaction; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vg: Vektorgenom</p>

B.3 Patientencharakteristika

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Onasemnogen-Abeparvovec			Nusinersen	
	START N ^a = 12	STRIVE-EU N ^a = 33	STRIVE-US N ^a = 22	ENDEAR N ^a = 80 ^b	CS3A N ^a = 20
Alter bei Screening [Wochen], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	21,0 (6,7) ^{c,d}	20,1 (k. A.) ^{c,d}
Alter bei 1. Dosis bzw. Gentransfer [Wochen], MW (SD)	14,8 (k. A.) ^c	17,8 (5,7) ^c	16,1 (7,0) ^c	23,3 (7,1) ^{c,d}	k. A.
Alter bei Symptombeginn [Wochen], MW (SD)	6,1 (4,3) ^c	7,0 (k. A.) ^c	8,3 (5,2) ^c	7,9 (3,95) ^d	8,6 (k. A.) ^{c,d}
Alter bei SMA-Diagnose [Wochen], MW (SD)	8,6 (k. A.) ^c	k. A.	8,0 (14,1) ^c	12,6 (6,6)	11,1 (k. A.) ^{c,d}
Krankheitsdauer: Zeit von Symptombeginn bis zum Screening [Wochen], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	13,2 (5,5)	11,6 (k. A.) ^c
Kategorien, n (%)					
≤ 12 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.	34 (43)	k. A.
> 12 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.	46 (58)	k. A.
Krankheitsdauer: Zeit von Symptombeginn bis zur 1. Dosis bzw. Gentherapie [Wochen], MW (SD)	8,7 ^c (k. A.)	10,8 ^c (k. A.)	7,8 ^c (k. A.)	15,4 ^c (k. A.)	k. A.
Kategorien, n (%)					
≤ 12 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
> 12 Wochen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Onasemnogen-Abeparvovec			Nusinersen	
	START	STRIVE-EU	STRIVE-US	ENDEAR	CS3A
	N ^a = 12	N ^a = 33	N ^a = 22	N ^a = 80 ^b	N ^a = 20
Anzahl mit 2 SMN2-Kopien, n (%)	k. A. ^f	33 (100)	22 (100)	80 (100)	17 (85 ^g) ^h
SMN1-Punktmutation, n (%)	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	58 / 42	55 / 45	54 / 46	40 / 60
geografische Region, n (%)					
Nordamerika	12 (100)	0 (0)	22 (100)	38 (48)	20 (100)
Europa	0 (0)	33 (100)	0 (0)	30 (38)	0 (0)
Rest der Welt ⁱ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (15)	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Beeinträchtigung, n (%)					
Hypotonie	12 (100)	k. A.	21 (95)	80 (100)	k. A.
Verzögerungen der motorischen Entwicklung	k. A.	k. A.	14 (64)	71 (89)	k. A.
paradoxe Atmung	k. A.	k. A.	k. A.	71 (89)	k. A.
Pneumonie oder respiratorische Symptome	0 (0)	k. A.	12 (55)	28 (35)	k. A.
Schwäche der Extremitäten	11 (92)	k. A.	21 (95)	79 (99)	k. A.
Schluckbeschwerden / Probleme bei der Nahrungsaufnahme	5 (42)	k. A.	4 (18)	41 (51)	k. A.
Zungenfaszikulation	0 (0)	k. A.	17 (77)	k. A.	k. A.
Obstipation	k. A.	k. A.	6 (27)	k. A.	k. A.
andere	1 (8)	k. A.	14 (64)	20 (25)	k. A.
Schlucken dünnflüssiger Nahrung, n (%)	4 (33)	32 (97)	22 (100)	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit Ernährungsunterstützung, n (%)	5 (42)	9 (27)	0 (0)	7 (9) ^j	2 (10) ^j
Patientinnen und Patienten mit Beatmungsunterstützung, n (%)	2 (17) ^k	9 (27)	0 (0)	21 (26) ^l	0 (0) ^l
CHOP-INTEND (Gesamtcore), MW (SD)	28,2 (12,3)	27,9 (8,3)	32 (9,7)	26,6 (8,1)	30 (11)
Physiotherapie, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	47 (59) ^{m, n}	k. A. ^o
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (3) ^p	3 (14) ^q	15 (19) ^r	6 (30) ^s

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Onasemnogen-Abeparvovec vs. Nusinersen (SMA Typ 1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Onasemnogen-Abeparvovec			Nusinersen	
	START	STRIVE-EU	STRIVE-US	ENDEAR	CS3A
	N ^a = 12	N ^a = 33	N ^a = 22	N ^a = 80 ^b	N ^a = 20
<p>a. Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. 1 zusätzliche Patientin bzw. zusätzlicher Patient erhielt keine Studienmedikation in ENDEAR, aber wurde in SHINE-ENDEAR dosiert</p> <p>c. eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen bzw. Monaten</p> <p>d. Abweichende Werte zu Angaben des pU in Modul 4 A; die Abweichungen basieren auf einer anderen Umrechnungsmethode der Zeitangaben</p> <p>e. eigene Berechnung aus Alter bei Symptombeginn und Alter bei 1. Dosis</p> <p>f. Gemäß Einschlusskriterien wurden in die Studie START nur Personen mit 2 SMN2-Genkopien eingeschlossen.</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. zusätzlich hatten 2 Patientinnen und Patienten 3 SMN2-Genkopien, und für 1 Patientin bzw. Patient war die Angabe unbekannt</p> <p>i. in der Studie ENDEAR konkretisiert durch Asien-Pazifik-Raum</p> <p>j. Magenernährungssonde</p> <p>k. Gemäß der Angabe in Modul 4 A ist in den Tabellen im Studienbericht teilweise lediglich eine Patientin bzw. ein Patient angegeben (entsprechend 8,3 %), welche bzw. welcher zu Baseline Unterstützung bei der Atmung erhielt. Dabei wurde jedoch eine Patientin bzw. ein Patient mit nicht invasiver Beatmung (Bi-PAP) falsch codiert, sodass es sich tatsächlich um 2 Patientinnen und Patienten handelt.</p> <p>l. Bi-PAP zu Studienbeginn</p> <p>m. Die Studie wurde aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises von Nusinersen frühzeitig beendet. Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund des vorzeitigen Wirksamkeitsnachweises frühzeitig beendet haben, wurden als Therapieabbrecher gezählt. Dies betrifft 39 (49 %) Patientinnen und Patienten im Nusinersenarm.</p> <p>n. in der SHINE-ENDEAR haben weitere 5 Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (Datenschnitt vom 27.08.2019)</p> <p>o. in der SHINE-CS3A hat zusätzlich 1 Patientin bzw. 1 Patient die Therapie abgebrochen (Datenschnitt vom 27.08.2019)</p> <p>p. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 1 (3 %) Patientin bzw. Patienten</p> <p>q. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 1 (5 %) Patientin bzw. Patienten</p> <p>r. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 13 (16 %) Patientinnen und Patienten; in der Studie SHINE-ENDEAR hat keine Patientin bzw. kein Patient die Studie abgebrochen</p> <p>s. Studienabbruch aufgrund von Tod betraf 4 (20 %) Patientinnen und Patienten; in der Studie SHINE-CS3A hat 1 Patientin bzw. 1 Patient die Studie abgebrochen</p> <p>Bi-PAP: biphasischer positiver Atemwegsdruck; CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMA: 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?