

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Onasemnogen-Abeparvovec  
Überschreitung 50-Mio EUR Umsatzgrenze:  
Spinale Muskelatrophie**

Berlin, den 6. September 2021

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50-Mio EUR Umsatzgrenze: spinale Muskelatrophie) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1177,

Auftrag: A21-68, Version 1.0, Stand: 12.08.2021:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4739/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Onasemnogen-Abeparvovec\\_D-679.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4739/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2021-05-15-D-679:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....</b>	<b>4</b>
Einleitung .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte .....</b>	<b>5</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingeschlossene Studien .....	5
Studie CL-101 (START) .....	6
Wesentliche Einschlusskriterien.....	6
Primärer Endpunkt .....	6
Sekundäre Endpunkte.....	6
Studie L-302 (STR1VE-EU) .....	7
Studie CL-303 (STR1VE-US).....	7
Wesentliche Einschlusskriterien.....	7
(Ko-)Primärer Endpunkt .....	7
(Ko-)Sekundäre Endpunkte.....	7
Studie ENDEAR .....	8
Wesentliche Einschlusskriterien.....	8
Studie CS3A.....	8
Kritik an den eingeschlossenen Studien .....	9
Ergebnisse .....	10
Eingeschlossene Endpunkte .....	10
Mortalität .....	10
Morbidität .....	10
Sicherheit .....	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens .....	11
Fazit .....	12
Literaturverzeichnis.....	12

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:7500 die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen (1;2). Bei der SMA führen Mutationen im *Survival-Motor-Neuron-1* (SMN1)-Gen zu einem Mangel an SMN-Protein in den  $\alpha$ -Motoneuronen, welches eine grundlegende Rolle für den Zellmetabolismus dieser Zellen ausübt. Es kommt infolge des Mangels zu einer progressiven Degeneration der  $\alpha$ -Motoneurone in Hirnstamm und Rückenmark und zu einer Muskelatrophie mit potenziell letalem Ausgang (1;2).

Onasemnogen-Abepravovec (OA) ist ein Gentherapeutikum, das funktionstüchtige Kopien des *SMN1*-Gens in die  $\alpha$ -Motoneurone bringen soll, um so die SMA ursächlich zu behandeln. Es handelt sich um einen nicht replizierenden rekombinanten Adenovirus-assoziierten Vektor (AAV) auf der Basis des Virus-Serotyps 9 (AAV9), der die cDNA des humanen *SMN*-Gens unter der Kontrolle des Cytomegalievirus-Enhancers/Hühner- $\beta$ -Aktin-Hybrid-Promotors enthält (3).

OA wurde am 18. Mai 2020 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA Typ 1, oder Patienten mit 5q-assoziiertter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens. Es wird einmalig intravenös verabreicht (3).

Bis zur Zulassung von Nusinersen in den USA am 27.12.2016 durch die FDA und in Europa am 30.05.2017 durch die EMA gab es keine spezifische Therapie der rezessiv vererbten 5q-assoziierten SMA, bei der das *SMN1*-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (SMA1) defekt ist. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das ein alternatives Spleißen des *SMN2*-Gens so moduliert, dass es funktionell wie das *SMN1*-Gen wirkt und ein funktionstüchtiges Protein bilden kann (4-6). Nusinersen muss intrathekal verabreicht werden. Es werden vier Dosen zur Aufsättigung an Tag 0, 14, 28 und 63 benötigt; anschließend wird eine Erhaltungs-dosis alle vier Monate verabreicht (7).

Im Prinzip ist die Ausprägung der SMA abhängig von dem Ausmaß der genetischen Funktionsstörung. Je nach klinischem Verlauf werden vier Typen der Krankheit unterschieden. Bei der SMA Typ 1 beginnen die Krankheitssymptome vor dem dritten Lebensmonat, bei der SMA Typ 2 bei 1/3 der Betroffenen vor dem sechsten Lebensmonat und bei 100 % der Patienten vor dem 18. Lebensmonat. Die SMA Typ 3 manifestiert sich erst im späteren Alter; dabei ist der Befund, dass das Gehen ohne Hilfe erlernt wird, ein wichtiges Diagnosekriterium. Der Typ 3a beginnt vor dem dritten Lebensjahr, der Typ 3b nach dem dritten Lebensjahr. Der Beginn der „milden“ Form der SMA liegt zwischen dem ersten und 29. Lebensjahr. Von der sehr seltenen SMA Typ 4 spricht man bei Beginn der Symptome nach dem 30. Lebensjahr (adulte SMA).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird OA in der Behandlung von 5q13-assoziiertes SMA mit biallelischer Deletion des *SMN1*-Gens und entweder einer klinischen Diagnose SMA Typ 1 oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens bewertet (1;2). Es handelt sich um eine Neubewertung bei Überschreitung der 50-Mio. Euro-Umsatzgrenze.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung und ZVT von Onasemnogen-Abepravovec

Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i> -Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -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 <sup>b</sup>
4	präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit einer 5q-assoziierten SMA mit einer biallelischen Mutation im <i>SMN1</i> -Gen und bis 3 Kopien des <i>SMN2</i> -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; SGB: Sozialgesetzbuch; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motoneuron

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

### Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für keine der Fragestellungen Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zum Vergleich von OA mit der jeweiligen ZVT vorgelegt. Für Fragestellungen 2–4 wurden keine relevanten Daten eingereicht, hier gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Im Folgenden wird Bezug auf die eingereichten Daten zu Fragestellung 1 genommen.

Zu Fragestellung 1 hat der pU in Ermangelung von Daten aus RCTs einzelne Arme aus klinischen Studien zu OA und Nusinersen vorgelegt. Das IQWiG hat Daten aus folgenden Studien mit OA in die Bewertung eingeschlossen:

### Studie CL-101 (START)

CL-101 (START) ist eine einarmige, offene, monozentrische Studie der Phase I. Es wurden 15 Patienten in zwei Kohorten eingeschlossen (Kohorte 1 (Niedrigdosis): 3 Patienten; Kohorte 2 (Hochdosis): 12 Patienten). Kohorte 1 wurde mit  $6,7 \times 10^{13}$  Vektorgene (vg)/kg OA und Kohorte 2 mit  $3,3 \times 10^{14}$  vg/kg OA behandelt (8-11).

### Wesentliche Einschlusskriterien

Alter  $\leq 6$  Monate zum Zeitpunkt des Gentransfers und SMA Typ 1 mit folgenden Merkmalen:

- biallelische Mutation des SMN1-Gens (Deletion oder Punktmutation) und zwei SMN2-Genkopien
- Auftreten der ersten Symptome in einem Alter zwischen 0 und 6 Monaten
- Hypotonie, festgestellt über eine klinische Untersuchung mit Hinauszögerung des Erlernens motorischer Fähigkeiten, schwacher Kontrolle des Kopfes, runde Haltung der Schulter und übersteigerte Beweglichkeit der Gelenke

### Primärer Endpunkt

Sicherheit: Inzidenz von jeglichen nicht vorhergesehenen schweren unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder höher, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, zu klinischen Symptomen führen und medizinische Behandlung erfordern (innerhalb von zwei Jahren).

### Sekundäre Endpunkte

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Überleben, definiert als Zeit von der Geburt bis a) Tod oder b) dauerhafte Beatmung, definiert als Notwendigkeit einer invasiven Beatmungsunterstützung  $\geq 16$  Stunden/Tag kontinuierlich für  $\geq 14$  Tage, bei Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung mit Ausnahme von einer perioperativen Beatmung
- Veränderung des „The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders“(CHOP-INTEND)-Wertes (12) im Vergleich zu Baseline
- Verbesserung der motorischen Funktion und Muskelkraft, bestimmt über das Erreichen motorischer Meilensteine einschließlich, aber nicht beschränkt auf, der Fähigkeit selbstständig zu sitzen und sich ohne Hilfe umzudrehen

Zusätzlich wurden weitere explorative Endpunkte ausgewertet (z. B. Evaluation nach der Bayley-Skala (13)).

### Studie L-302 (STR1VE-EU)

L-302 (STR1VE-EU) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III mit anschließender Langzeitbeobachtungsstudie (LT-002). Es wurden 33 Patienten rekrutiert.

### Studie CL-303 (STR1VE-US)

CL-303 (STR1VE-US) ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III. Es wurden 22 Patienten eingeschlossen, 19 haben die Studie beendet (14).

### Wesentliche Einschlusskriterien

- SMA Typ 1 mit biallelischer Mutation des SMN1-Gens (Deletion oder Punktmutation) und ein oder zwei SMN2-Genkopien (Hinweis: Personen mit dem genetischen Polymorphismus c.859G>C waren nicht ausgeschlossen)
- Alter < 6 Monate (< 180 Tage) zum Zeitpunkt des Gentransfers
- Schlucktest vor Therapiebeginn

### (Ko-)Primärer Endpunkt

- Erreichen des Entwicklungsmeilensteins „Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 30 Sekunden“ (definiert entsprechend der WHO „Developmental Milestones“) im Alter von 18 Monaten
- Überleben im Alter von 14 Monaten. Überleben ist definiert als das Nichteintreten von a) Tod oder b) dauerhafter Beatmung, definiert als Tracheostomie oder der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung an  $\geq 16$  Stunden/Tag (durch nichtinvasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von  $\geq 14$  aufeinanderfolgenden Tagen in der Abwesenheit einer akuten, reversiblen Erkrankung, ausgenommen perioperative Beatmung.

### (Ko-)Sekundäre Endpunkte

- Gedeihfähigkeit definiert als das Erreichen folgender Kriterien im Alter von 18 Monaten:
  - keine mechanische Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, z. B. durch eine Sonde
  - Fähigkeit dünnflüssige Nahrung aufzunehmen, demonstriert über einen formalen Schlucktest
  - Erhalt des Gewichts (> 3. Perzentil für Alter und Geschlecht)
  - frei von ventilatorischer Unterstützung in einem Alter von 18 Monaten

Als Vergleich wurden Daten aus folgenden Studien mit Nusinersen eingeschlossen:

## Studie ENDEAR

Eine zulassungsrelevante, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (Scheininjektion) Studie der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Patienten mit SMA.

### Wesentliche Einschlusskriterien

- Genetisch dokumentierte 5q-assoziierte SMA. 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.
- Alter zu Studienbeginn  $\leq 7$  Monate sowie Alter bei Symptombeginn  $\leq 6$  Monate. 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 Nusinersen-Arm relevant.

Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15, 29, 64 (Aufsättigung) sowie 183 und 302 (Erhaltung).

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 Nusinersen-Arm. Nach dem letzten Studienbesuch bestand für die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an der offenen Langzeitstudie SHINE teilzunehmen.

## Studie CS3A

Bei der Studie CS3A handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Dosisskalationsstudie der Phase II.

### Wesentliche Einschlusskriterien

- genetisch dokumentierte 5q-assoziierte SMA
- Alter von 21 Tagen bis 7 Monaten zum Zeitpunkt des Screenings sowie Alter bei Symptombeginn  $\geq 21$  Tage und  $< 6$  Monate.

Insgesamt wurden 21 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patientinnen und Patienten in zwei Kohorten (Kohorte 1: N = 4, Kohorte 2: N = 16) mit Nusinersen behandelt wurden. Die Behandlung mit Nusinersen erfolgte als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 15 und 85 (Aufsättigung) gefolgt von einer

Erhaltungsdosis an Tag 253 (also 5,5 Monate nach der letzten Dosis) und dann folgenden Erhaltungsdosen im Abstand von vier Monaten.

Das Studiendesign der Studie CS3A umfasste eine 21-tägige Screeningphase, eine Behandlungsphase (bis Tag 1261) und eine dreimonatige Nachbeobachtung (bis Tag 1352). Nach dem letzten Studienbesuch konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Langzeitstudie SHINE teilnehmen. Die Studie SHINE ist eine offene Langzeitstudie mit Patientinnen und Patienten, die zuvor an einer Studie mit Nusinersen teilgenommen hatten.

### Kritik an den eingeschlossenen Studien

Leider gibt es keinen direkten Vergleich von OA mit Nusinersen in einer direkt vergleichenden RCT. Bei fehlendem direktem Vergleich ist die Übertragung der Ergebnisse aus den einzelnen Zulassungsstudien und Verlaufsstudien schwierig, auch da die Studienpopulationen unterschiedlich sind, v. a. hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien. Da die SMA Typ 1, aber auch Typ 2, rasch progredient verlaufen, geht aufgrund der heterogenen Studien die Vergleichbarkeit im indirekten Vergleich mit einem hohen Verzerrungspotenzial einher. Schon ein etwas späterer Therapiebeginn z. B. mit Nusinersen geht zwangsläufig mit einem schlechteren Therapieansprechen einher und muss im indirekten Vergleich besonders beachtet werden.

Bei der SMA Typ 1 ist somit der indirekte Vergleich durch Betrachtung diverser Studienarme nicht geeignet, um wissenschaftlich begründete Aussagen zum Zusatznutzen zu liefern. Dies liegt zum einen daran, dass die Behandlung mit OA im Mittel früher begonnen wurde als die Behandlung mit Nusinersen (siehe Tabelle 2: Patientencharakteristika).

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika bei Studienbeginn

Onasemnogen-Abeparvovec	START	STR1VE-EU	STR1VE-US
	N = 12	N = 33	N = 22
Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	14,8	17,8	16,1
Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	28,2	27,9	32
Ernährungsunterstützung	5 (41,7 %)	9 (27,3 %)	0
Atmungsunterstützung	2 (17 %)	9 (27,3 %)	0
Schlucken von Flüssigkeit	4 (33 %)	32 (97 %)	22 (100 %)
Nusinersen	ENDEAR	CS3A	
	N = 80	N = 20	

Alter bei 1. Gabe im Mittel in Wochen	23,3	k. A.	
Motorik zu Beginn (CHOP-INTEND Gesamtscore im Mittel)	26,6	30	
Ernährungsunterstützung	7 (9 %)	2 (10 %)	
Atmungsunterstützung	21 (26 %)	0	
Schlucken von Flüssigkeit	k. A.	k. A.	

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; k. A.: keine Angabe

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass das Alter der Patientinnen und Patienten bei Gabe von OA im Mittel unter 18 Wochen lag, während das Alter bei Therapiebeginn mit Nusinersen im Mittel bei über 23 Wochen lag. Auch ist die Krankheitslast bezüglich Ernährungs- und Atmungsunterstützung bei Therapiebeginn in den Studien unterschiedlich und nicht vergleichbar (unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien). Die Heterogenität der (auf Grund der Seltenheit der Erkrankung) insgesamt kleinen Studienpopulationen ist also beträchtlich. Insbesondere die Unterschiede der mittleren Krankheitsdauer der Patienten (für OA 5–8,5 Wochen früherer Therapiebeginn) erscheint hier hochrelevant: Für Nusinersen konnte für die Endpunkte Tod, dauerhafte Beatmung oder Erreichen von motorischen Meilensteinen gezeigt werden, dass der Therapieerfolg maßgeblich vom Behandlungsbeginn abhängt.

## Ergebnisse

Das IQWiG sieht die vom pU vorgelegten Daten als nicht geeignet an, um Aussagen zum Zusatznutzen von OA im Vergleich zu Nusinersen abzuleiten. Dieser Aussage kann uneingeschränkt zugestimmt werden, da die aus diversen Studienarmen extrahierten Patientendaten zu heterogen und damit nicht vergleichbar sind. Dennoch werden hier kurz die relevantesten eingeschlossenen Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf den gepoolten Analysen.

## **Eingeschlossene Endpunkte**

### **Mortalität**

#### **Gesamtüberleben**

##### *Mediane Zeit bis zum Tod in Monaten*

- OA nicht erreicht (n. e.) vs. Nusinersen n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,14;  $p < 0,001$ )

#### **Todesfälle**

- OA 2/66 (3 %) vs. Nusinersen 3/101 (8,8 %) (relatives Risiko (RR) 0,34;  $p = 0,260$ )

### **Morbidität**

##### *Dauerhafte maschinelle Beatmung – Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten*

- OA n. e. vs. Nusinersen n. e. (HR 0,05;  $p < 0,001$ )

### *Dauerhafte maschinelle Beatmung – Kumulative Inzidenz*

- OA 1/66 (1,5 %) vs. Nusinersen 28/101 (27,7 %)

### **Sicherheit**

Die unerwünschten Ereignisse sind für beide Wirkstoffe unterschiedlich, aber behandelbar und tolerierbar, sodass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gegeben ist.

Bei dem viralen Gentransfer mit OA kommt es in der Regel zum Anstieg der Lebertransaminasen. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung wird als Ausdruck einer gesteigerten Immunabwehr gesehen und deswegen wird immer vorübergehend mit Glukokortikoiden (Prednison) behandelt.

Die START-Studie hat 13 Patienten (3 niedrige Dosis, 10 zugelassene Dosis) über fünf Jahre nach der Gentherapie mit OA nachverfolgt (11). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 8 Patienten (62 %) auf, wie akute Ateminsuffizienz (N = 4), Pneumonie (N = 4), Dehydratation (N = 3), Atemnot (N = 2) und Bronchiolitis (N = 2). Alle 10 Patienten in der Kohorte mit therapeutischer Dosis blieben am Leben und mussten nicht permanent beatmet werden.

Bei Nusinersen ist die intrathekale Gabe für die Patienten belastend und führt gelegentlich zu einem Hydrocephalus (15).

Ein Therapieabbruch bei einmaliger Gabe von OA ist nicht möglich und so ist auch ein Vergleich zu Nusinersen nicht möglich bezüglich dieses Endpunktes.

Todesfälle in den Studien waren nicht therapiebedingt, sondern durch eine unzureichende Wirksamkeit der Behandlung und damit durch ein Fortschreiten der Krankheit zu bewerten.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens**

Insgesamt muss konstatiert werden, dass sich sowohl mit OA wie auch mit Nusinersen als krankheitsspezifischer Therapie die 5q-assoziierte SMA mit hoher Effektivität behandeln lässt. Leider fehlen valide Daten zum Vergleich der beiden Wirkstoffe, die geeignet sind, einen Zusatznutzen von OA gegenüber Nusinersen zu belegen.

Es ist zu bedauern, dass die aktuelle Studienlage leider auch keine valide Aussage zur Differenzialindikation der beiden Wirkstoffe (OA oder Nusinersen) zulässt. Auch steht jetzt mit Risdiplam ein dritter Wirkstoff, ein oral wirksamer Spleißmodifikator zur Therapie der SMA zur Verfügung.

Leider ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zwischen OA mit Nusinersen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, da die methodischen Mängel erheblich sind. Schon der frühere Therapiebeginn und die etwas geringere Krankheitslast bei den mit OA behandelten Patienten erlaubt keine wissenschaftlich valide Aussage zur frühen Nutzenbewertung. Außerdem sind die Ein- und Ausschlusskriterien der unterschiedlichen Therapiearme aus den verwendeten Studien für die Analyse des Zusatznutzens unterschiedlich und verbieten damit einen wissenschaftlich fundierten Vergleich zur Festlegung des Zusatznutzens.

Aus diesen Gründen besteht für OA aus Sicht der AkdÄ bei Patienten mit SMA im Vergleich zu Nusinersen kein Zusatznutzen

## Fazit

Für Onasemnogen-Abeparvovec besteht bei Patienten mit SMA im Vergleich zu Nusinersen aus Sicht der AkdÄ **kein Zusatznutzen**.

## Literaturverzeichnis

1. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al.: European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 38-43.
2. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al.: [Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the german representatives of the society for pediatric neurology (GNP) and the german treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the german society for muscular diseases (DGM)]. *Nervenarzt* 2020; 91: 518-529.
3. Novartis Gene Therapies EU Limited: Fachinformation "Zolgensma® 2 × 10<sup>13</sup> Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Mai 2021.
4. European Medicines Agency (EMA): Spinraza® - Nusinersen: Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 26. August 2021). London, 21. April 2017.
5. Walter MC, Drager B, Gunther R et al.: [Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy : Real-world experience]. *Nervenarzt* 2019; 90: 343-351.
6. Gidaro T, Servais L: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 19-24.
7. Biogen Netherlands B.V.: Fachinformation "Spinraza® 12 mg Injektionslösung". Stand: Januar 2021.
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al.: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-1722.
9. 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: 179-185.
10. 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: 307-317.
11. 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; 78: 834-841.
12. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J et al.: Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011; 23: 322-326.
13. Albers CA, Grieve AJ: Test review: Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development - third edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment *Journal of Psychoeducational Assessment* 2007; 25: 180-198.
14. 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 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 284-293.
15. Viscidi E, Wang N, Juneja M et al.: The incidence of hydrocephalus among patients with and without spinal muscular atrophy (SMA): Results from a US electronic health records study. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 207.