

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Onasemnogen-Abeparvovec 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie

Berlin, den 22. Oktober 2020

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 zur

G-BA Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff: **Onasemnogen-Abeparvovec**
Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2020

G-BA Vorgangsnummer 2020-07-01-D-549:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/>

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien	5
Studie CL-101 (START).....	5
Wesentliche Einschlusskriterien:.....	6
Primärer Endpunkt:	6
Sekundäre Endpunkte:.....	6
Studie L-302 (STR1VE-EU).....	6
Studie CL-303 (STR1VE-US)	6
Wesentliche Einschlusskriterien:.....	7
(Ko-)Primärer Endpunkt:	7
(Ko-)Sekundäre Endpunkte:.....	7
Studie CL-304 (STR1NT).....	7
Studie LT-001 (Langzeit-Sicherheitsstudie zu CL-101)	7
Externe Studien	8
Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA (PNCR)	8
National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNEXT)....	8
ENDEAR (Zulassungsstudie für Nusinersen).....	8
Bewertung der AkdÄ.....	8
Eingeschlossene Endpunkte	9
Mortalität	9
Die Mortalität wurde als Tod oder dauerhafte Beatmung operationalisiert.....	9
Morbidität	9
Sicherheit.....	10
Relevante Ergebnisse	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Fazit.....	14
Literaturverzeichnis.....	14

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 α -Motoneuronen, welches eine grundlegende Rolle für den Zellmetabolismus dieser Zellen ausübt. Es kommt infolge des Mangels zu einer progressiven Degeneration der α -Motoneurone in Hirnstamm und Rückenmark und zu einer Muskelatrophie mit potenziell letalem Ausgang (1;2).

Onasemnogen-Abeparvovec (OA) ist ein Gentherapeutikum, das funktionstüchtige Kopien des *SMN1*-Gens in die α -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- β -Aktin-Hybrid-Promotors enthält (3).

OA wurde am 18. Mai 2020 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und einer klinisch diagnostizierten SMA Typ I, oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens zugelassen. 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 spinalen Muskelatrophie, 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 Erhaltungsdosis 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 I beginnen die Krankheitssymptome vor dem dritten Lebensmonat, bei der SMA Typ II bei 1/3 der Betroffenen vor dem sechsten Lebensmonat und bei 100 % der Patienten vor dem 18. Lebensmonat. Die SMA Typ III manifestiert sich erst im späteren Alter; dabei ist der Befund, dass das Gehen ohne Hilfe erlernt wird, ein wichtiges Diagnosekriterium. Der Typ III a beginnt vor dem dritten Lebensjahr, der Typ III b nach dem dritten Lebensjahr. Der Beginn der „milden“ Form der SMA liegt zwischen dem ersten und 29. Lebensjahr. Von der sehr seltenen SMA Typ IV 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 I oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens bewertet (1;2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Bei OA handelt es sich um ein Orphan Drug. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer ZVT mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet (G-BA Nutzenbewertung Onasemnogen-Abeparvovec, S. 9).

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Da es sich bei den Zulassungsstudien für OA um einarmige Studien handelt, gibt es für die vorliegende Nutzenbewertung keinen direkten Komparator. Aus Sicht der AkdÄ wäre die ZVT Nusinersen (Zulassungsdatum 30.05.2017), welches jedoch parallel zu OA entwickelt wurde. Allerdings wäre es möglich gewesen einen indirekten Vergleich zwischen OA und Nusinersen durchzuführen.

Eingeschlossene Studien

Der G-BA hat fünf Studien mit OA und drei externe Kontrollstudien in das vorliegende Verfahren eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden die Zulassungsstudien CL-101 und CL-303; die weiteren Studien werden nur ergänzend dargestellt.

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 $6,7 \times 10^{13}$ Vektorge-nome (vg)/kg OA und Kohorte 2 mit $3,3 \times 10^{14}$ vg/kg OA behandelt (8-10).

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 erfordert (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 (11) 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

Studie L-302 (STR1VE-EU)

L-302 (STR1VE-EU) ist eine noch laufende, nicht publizierte, 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 nicht publizierte, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III. Es wurden 22 Patienten eingeschlossen, 19 haben die Studie beendet.

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 Entwicklungs-Meilensteins „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 Nicht-Eintreten von (a) Tod oder (b) dauerhafter Beatmung, definiert als Tracheostomie oder der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützung an ≥ 16 Stunden/Tag (durch nicht-invasive ventilatorische Unterstützung) für einen Zeitraum von ≥ 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

Studie CL-304 (STR1NT)

CL-304 (SPR1NT) ist eine noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III, die noch nicht publiziert wurde. Es ist geplant 26 Patienten aufzunehmen.

Studie LT-001 (Langzeit-Sicherheitsstudie zu CL-101)

Patienten aus der Studie CL-101 können in dieser Studie prospektiv und longitudinal für 15 Jahre nachbeobachtet werden. Die nicht eingeschlossene Studie LT-002 verläuft analog hierzu für Patienten aus den Studien CL-302 und CL-303.

Externe Studien

Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for SMA (PNCr)

Eine prospektive, longitudinale, trizentrische Beobachtungsstudie mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf und die klinische Charakteristik von Patientinnen und Patienten mit SMA zu untersuchen. Daten wurden zu 34 Patienten mit SMA Typ I publiziert (13).

National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (NeuroNEXT)

Eine prospektive, longitudinale Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit genetisch bestätigter SMA im Vergleich zu gesunden Kontrollen über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten (14;15).

ENDEAR (Zulassungsstudie für Nusinersen)

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte (Scheininjektion) Studie der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Patienten mit SMA (16). Es wurde der Kontrollarm mit „best supportive care“ (BSC) (ENDEAR BSC) (41 Patienten) für die Bewertung von OA hinzugezogen: Dabei ist jedoch einschränkend zu sagen, dass die ENDEAR-Studie vorzeitig beendet wurde und die Beobachtungsdauer im Arm mit BSC lediglich 6,2 Monate betrug.

Weshalb über den Arm mit BSC der ENDEAR-Studie kein indirekter Vergleich mit Nusinersen erfolgt ist, bleibt unklar. Stattdessen werden die Studien CL-101 und CL-303 für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich, d. h. ohne einen Brückenkomparator, herangezogen.

Bei historischen indirekten Vergleichen ohne Adjustierung und Brückenkomparator ist die unverzerrte Auswahl vergleichbarer Kontrollen besonders wichtig. Dies ist dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) nur mit größeren Einschränkungen gelungen (z. B. wegen Unterschieden der Populationen bezogen auf die Einschlusskriterien und die soziodemographische und krankheitsbezogene Baseline-Charakteristik, siehe auch G-BA Nutzenbewertung Onasemnogen-Abeparvovec, S. 103–108).

Ferner wurde für die Studien CL-101 und CL-303 ein Report (RPT-806) zum Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der PNCr- und NeuroNEXT-Studie eingereicht, welcher ebenfalls unveröffentlicht ist.

Es wurden nur einarmige Studien eingeschlossen. Dies führt, in Kombination mit den niedrigen Patientenzahlen und kurzen Beobachtungszeiten zu einem erheblichen Verzerrungspotential der Ergebnisse.

Bewertung der AkdÄ

Die Vergleichbarkeit der in CL-101 und CL-303 erfassten und in den externen Kontrollen PNCr, NeuroNEXT, und ENDEAR (BSC) erfassten Endpunkte hat der G-BA in Tabelle 13 auf Seite 58 zusammengestellt. Demnach erscheint in erster Linie ein Vergleich sinnvoll für die Endpunkte „Mortalität“ und – mit Einschränkungen wegen nicht identischer Endpunktdefinitionen – „dauerhafte Beatmung“ sowie der unerwünschten Ereignisse

(UE), jedoch nur vs. ENDEAR (BSC). Dabei müssen die o. g. Einschränkungen berücksichtigt werden. Für andere relevante Endpunkte (motorische Meilensteine; CHOP INTEND; Bayley-Skala etc.) sind keine validen Vergleiche mit den externen Kontrollen, sondern nur „prä-post“ Vergleiche möglich innerhalb der Studien CL-101 und CL-303.

Da zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auch Studien zu Nusinersen liefen und Nusinersen danach auch verfügbar war (seit August 2016 im Rahmen eines „compassionate use“-Programms, Mai 2017 Zulassung), könnte bei der Zusammensetzung der Studienpopulation ein „Selection Bias“ vorliegen, da viele Eltern eher zur zugelassenen/verfügbaren Gentherapie tendiert haben und deshalb eher keine Teilnahme an einer Studie mit einem neuen Gentherapeutikum wünschten. Dies könnte bei solch einer kleinen Patientenpopulation durchaus relevant sein.

Insgesamt sind die Daten in Bezug auf die Populationen aus den eingeschlossenen Studien sehr heterogen und schwierig zu beurteilen.

Unklar ist, warum UE in der Studie CL-303 analog der Studie CL-101 nicht auch bis zu 30 Tage nach der letzten Studienvisite erfasst wurden. Die Erfassungszeiträume von spezifischen UE werden in den Studien nicht angegeben.

Die durch Adenoviren induzierte Immunreaktion kann auf verschiedene Weisen zu unerwünschten Wirkungen von OA führen. Erhebliche, potenziell tödliche Schäden an Leber und Herz durch eine verstärkte Entzündungsreaktion sind nicht auszuschließen. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann nicht sicher beurteilt werden, inwieweit diese beobachteten Veränderungen (z. B. Herzmuskelschäden) Teil der Grunderkrankung oder tatsächlich mit dem neuen gentherapeutischen Produkt assoziiert waren. Die Notwendigkeit der Gabe von Prednison über 30 Tage lässt vermuten, dass eine gravierende Adenovirus-induzierte Immunreaktion befürchtet wurde.

Inwieweit andere Gentherapie-Sicherheitsprobleme auftreten (ungezielte Vektorintegration in andere Gene mit z. B. Folgen der Tumorentstehung (Insertionsmutagenese)) lässt sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer der Studien nicht abschätzen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass in den Studien CL-101 und CL-303 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Schließlich, gab die FDA bekannt, dass es im Rahmen der Zulassung von OA Datenmanipulationen bei den Tierversuchsdaten gegeben habe (17;18). Welche Daten davon betroffen sind und ob diese für die Zulassung relevant sind, ist unbekannt.

Eingeschlossene Endpunkte

Der G-BA hat folgende Endpunkte in die Bewertung eingeschlossen:

Mortalität

Die Mortalität wurde als Tod oder dauerhafte Beatmung operationalisiert.

Morbidität

- Erreichen motorischer Meilensteine
- Bayley-Skala (Grob- und Feinmotorik)

- CHOP INTEND Score

Sicherheit

- UE
- Hospitalisierung

Relevante Ergebnisse

Mortalität

Tabelle 1: Tod oder dauerhafte Beatmung

Studie	Patientenmit Ereignis (%)
CL-303	2/22 (9,1 %)
CL-101	0/12 (0 %)
PNCR	16/23 (69,6 %)
NeuroNEXT	8/16 (50 %)
ENDEAR BSC	28/41 (68,3 %)

Trotz der begrenzten Aussagekraft aufgrund der vorliegenden Daten ist für die folgende Bewertung ersichtlich, dass OA in Bezug auf die Mortalität einen erheblichen Vorteil im numerischen Vergleich zu den historischen Kontrollen zeigt.

Es gab einen – therapiebedingten – Todesfall in Studie CL-303. Ein weiterer Patient dieser Studie musste dauerhaft beatmet werden.

Tabelle 2: dauerhafte Beatmung

Studie	Patientenmit Ereignis (%)
CL-303	1/22 (4,5 %)
CL-101	0/12 (0 %)
PNCR	13/23 (56,5 %)

Trotz der erheblichen Limitationen der Datengrundlage für die folgende Bewertung ist es ersichtlich, dass OA in Bezug auf die Mortalität einen deutlichen Vorteil im numerischen Vergleich zu den historischen Kontrollen zeigt.

In der Studie CL-303 starb ein Patient 3,5 Monate nach der Gabe von OA im Alter von 5 Monaten. Der Patient war zuvor häufiger wegen mangelnder Gewichtszunahme und respiratorischer Insuffizienz im Krankenhaus behandelt worden.

In der nicht eingeschlossenen Studie CL-302 starb ein fünf Monate alter Junge. Zwölf Tage nach der Gabe von OA erkrankte der Junge an viral bedingten respiratorischen Infektionen. Am Tag 27 nach Gabe von OA kam es dann bei ihm zu einer signifikanten Blutdruckerniedrigung mit autonomer Dysregulation, Hypernatriämie und Krampfanfällen. Die Magnetresonanztomographie zeigte eine ausgedehnte Leukenzephalopathie und das Kind starb an Studientag 52 ((19), S. 119). Die Autopsie ergab keine Anzeichen

einer entzündlichen Genese und die enzephalopathischen Veränderungen schienen nicht direkt mit der AAV-Gentherapiegabe zusammenzuhängen. Eine Atemwegsinfektion ist eine häufige schwere Komplikation der spinalen Muskelatrophie. In beiden verstorbenen Patienten konnte gezeigt werden, dass alle Organe OA Vektorgenome und RNA-Transkripte aufwiesen und auch die SMN Proteinexpression im Rückenmark und im Gehirn normal nachweisbar war.

Morbidität

Wie bereits ausgeführt ist es aufgrund von sehr hoher Heterogenität der Studiendesigns und Patientenpopulationen nicht möglich die Daten zur Morbidität mit den historischen Kontrollen zu vergleichen.

Es wird auf die ausführliche Darstellung der Daten hierzu auf S. 86–93 der G-BA Nutzenbewertung Onasemnogen-Abeparvovec verwiesen.

Innerhalb der eingeschlossenen Zulassungsstudien zu OA zeichnen sich bei den berücksichtigten Morbiditätsendpunkten durchweg positive Effekte ab.

Sicherheit

Die Sicherheitspopulation umfasst zusätzlich Patienten aus den weiteren Studien zu OA, wobei von denen CL-302 bereits abgeschlossen ist und CL-304 und LT-001 noch laufen. Insbesondere sind die Daten der Studie LT-001 interessant, weil diese Langzeitdaten darstellen. Allerdings liegen bisher keine Daten zur medianen Beobachtungszeit vor.

Tabelle 3: UE

Studie	kumulative Inzidenz
CL-303	22/22 (100 %)
CL-101	12/12 (100 %)
CL-302	32/33 (97 %)
CL-304 (SMN2: 2 Kopien)	14/14 (100 %)
CL-304 (SMN2: 3 Kopien)	15/15 (100 %)
LT-001	7/10 (70 %)

Nahezu alle Patienten erlitten UE.

Tabelle 4: schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Studie	kumulative Inzidenz
CL-303	10/22 (45,5 %)
CL-101	10/12 (83,3 %)
CL-302	13/33 (39,4 %)
CL-304 (SMN2: 2 Kopien)	4/14 (28,6 %)
CL-304 (SMN2: 3 Kopien)	2/15 (13,3 %)

Studie	kumulative Inzidenz
LT-001	7/10 (70 %)

In Studie CL-303 kam es zu einem schweren UE Grad 5 (Tod), weiterhin zu zwei Therapieabbrüchen wegen UE. Da es sich um eine einmalige Gabe handelt, ist es unklar ob hier eine Unterbrechung der Infusion aufgrund der UE notwendig war.

Tabelle 5: schwerwiegende UE (SUE)

Studie	kumulative Inzidenz
CL-303	10/22 (45,5 %)
CL-101	10/12 (83,3 %)
CL-302	19/33 (57,6 %)
CL-304 (SMN2: 2 Kopien)	4/14 (28,6 %)
CL-304 (SMN2: 3 Kopien)	2/15 (13,3 %)
LT-001	7/10 (70 %)

Tabelle 6: spezifische UE (Auswahl)

	CL-303	CL-101
Atemnot	4/22 (18,2 %)	2/12 (16,7 %)
Ganglionopathie	5/22 (22,7 %)	–
Hepatotoxizität	7/22 (31,8 %)	–
kardiale Ereignisse	4/22 (18,2 %)	3/12 (25 %)
Pneumonie	2/22 (9,1 %)	7/12 (58,3 %)
Thrombozytopenie	8/22 (36,4 %)	–

Die Langzeitverträglichkeit ist noch in keiner Weise beurteilbar. Hierzu können Patienten in die Langzeitstudien LT-001 und LT-002 aufgenommen und bis 15 Jahre nachbeobachtet werden. Aussagekräftige Ergebnisse aus diesen Studien liegen jedoch noch nicht vor.

Da begründete Zweifel an der Langzeitsicherheit bestehen (z. B. Tumorentstehung, Virusinfektionen, Immunreaktionen), muss das Nutzen-Schaden-Verhältnis weiterhin regelmäßig überprüft werden.

Tabelle 7: Hospitalisierung

Studie	kumulative Inzidenz
CL-303	11/22 (50 %)
CL-101	10/12 (83,3 %)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund des Orphan-Drug-Status von OA gilt ein Zusatznutzen bereits *a priori* als belegt. Die tatsächliche Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird jedoch aufgrund der limitierten Daten von der AkdÄ nur als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der erheblichen Verzerrung der bisher vorliegenden Studiendaten und den geringen Patientenzahlen aktuell nur schwer abschätzbar und wird deshalb von der AkdÄ als nicht quantifizierbar eingestuft.

Die bisher vorliegenden Daten in Bezug auf Mortalität und Morbidität suggerieren zwar einen deutlichen Effekt von OA, was auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hindeuten würde. Allerdings muss die Nachhaltigkeit dieser Effekte nachgewiesen werden und die potenziell erheblichen Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit Gentherapie bei dieser und bei anderen Erkrankungen sind zu berücksichtigen.

Wegen des Fehlens einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) und des Vorliegens nur eines indirekten nicht-adjustierten Vergleichs sind Aussagen zum Zusatznutzen und zum Schaden gegenüber rein supportiver Therapie schon methodisch nur mit großer Unsicherheit möglich. Hinzu kommt ein hohes Risiko für rein zufällige Fehler aufgrund der geringen Fallzahl in den Zulassungsstudien.

In der Vergangenheit haben Gentherapieverfahren als Folge einer Insertionsmutagenese zur Entstehung maligner Erkrankungen und Todesfällen bei anderen Erkrankungen (z. B. „Severe Combined Immunodeficiency“ = SCID (20)) geführt. Ob die Gentherapie mit OA sicherer als die früheren Verfahren ist, bleibt abzuwarten. Es steht außer Frage, dass OA ein Potenzial zur Verbesserung der Therapie von SMA hat. Die entscheidenden Daten für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit fehlen jedoch noch.

Die Beschränkung auf die am Häufigsten vorkommende Ausprägung der SMA – SMA Typ I – und ein junges Säuglingsalter ist sinnvoll zum Aufzeigen der Wirksamkeit einer früher Intervention bei dieser Erkrankung. Daraus würde aber die Notwendigkeit eines Neugeborenen-Screenings auf SMA resultieren, um bei Bestätigung des therapeutischen Nutzens möglichst früh mit OA zu behandeln.

Grundsätzlich wäre ein Vergleich mit Nusinersen wünschenswert und sinnvoll, da die Anwendungsgebiete von OA durch die von Nusinersen abgedeckt werden und für letzteres in einer RCT ein Zusatznutzen gegenüber BSC gezeigt wurde. Zumindest ein indirekter Vergleich von OA mit Nusinersen mithilfe der Studien CL-101 und CL-303 und dem Nusinersen-Arm aus ENDEAR wäre möglich und hilfreich gewesen. Hier wäre jedoch einschränkend zu beachten, dass die Patienten in den Studien CL-101 und CL-303 im Durchschnitt früher diagnostiziert und früher behandelt wurden als in den Zulassungsstudien zu Nusinersen. Eine möglichst frühe Behandlung scheint für beide Therapien die Wirksamkeit zu steigern. Eine Aufnahme der SMA-Gendiagnostik in das Neugeborenen-Screening scheint daher sehr wichtig, um einen maximalen Zusatznutzen durch die verfügbaren Therapien zu erhalten. Für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens wäre ein Vergleich beider Therapien in gleich alten und gleich schwer erkrankten Patientenpopulationen nötig.

Ein möglicher Vorteil von OA gegenüber Nusinersen besteht dahingehend, dass letzteres lumbal mit vier Aufsättigungsdosen appliziert wird. Unerwünschte

Arzneimittelwirkungen (UAW) von Nusinersen sind bislang nur unzureichend erfasst und erscheinen eher als Folge der intrathekalen Applikation. In der FDA-Pharmakovigilanz-Datenbank sind bislang 15 Fälle von Meningitiden registriert (Zugriff mittels OpenVigil 2.1 Medra am 07.10.20), die einen Zusammenhang wahrscheinlich erscheinen lassen. OA wird hingegen einmalig i.v. infundiert. Eine höhere Akzeptanz durch die Eltern betroffener Kinder erscheint alleine aus diesem Grund wahrscheinlich. Bezüglich des Potenzials von UAW ist auch auf die beobachtete Hepatotoxizität hinzuweisen.

Insgesamt besteht gegenwärtig noch ein hohes Maß an Unsicherheit bezüglich der langfristigen Sicherheit gentherapeutischer Ansätze. Dies gilt es bei der Bewertung des Zusatznutzen angesichts der Erwartungshaltung betroffener Eltern, bei vermutlich höheren Inzidenzen als vom pU berechnet, zu berücksichtigen.

Über die Nachhaltigkeit des therapeutischen Effekts lassen sich aufgrund der begrenzten Beobachtungszeiten noch keine Aussagen machen, zumal eine Wiederholungsgabe ausgeschlossen ist, da die AAV-Vektor basierte Gentherapie keine Wiederholungstherapie aufgrund einer Sensibilisierung erlaubt.

Bei dem langfristigen Zusatznutzen sollte auch untersucht werden, ob der Preis der Präparate allen Patienten mit der entsprechenden Indikation Zugang zur bestmöglichen Therapie erlaubt.

Fazit

Für Onasemnogen-Abeparvovec bei Kindern mit 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 besteht aus Sicht der AkdÄ ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die AkdÄ empfiehlt den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.

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. AveXis EU Limited: Fachinformation "Zolgensma 2 x 1013 Vektorgenome/ml Infusionslösung". Stand: Mai 2020.
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 (letzter Zugriff: 12. Oktober 2020). 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: August 2019.
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. 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.
12. 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* 2016 2016; 25: 180-190.
13. Finkel RS, Weiner DJ, Mayer OH et al.: Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1234-1242.
14. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW et al.: Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82: 883-891.
15. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW et al.: Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 132-145.
16. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al.: Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723-1732.
17. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>. Letzter Zugriff: 19. Oktober 2020.
18. Zolgensma®: the drug of extremes. *Prescrire Int* 2020; 29: 107.
19. European Medicines Agency (EMA): Zolgensma® - Onasemnogene Abeparvovec: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 09. Oktober 2020). Amsterdam, 26. März 2020.
20. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest* 2008; 118: 3132-3142.