



IQWiG-Berichte – Nr. 1220

**Onasemnogen-Abeparvovec  
(spinale Muskelatrophie) –  
Addendum zum Auftrag A21-68**

**Addendum**

Auftrag: A21-128  
Version: 1.0  
Stand: 15.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Addendum zum Auftrag A21-68

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.09.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-128

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Seiffart, Virginia
- Beckmann, Lars
- Junge, Lisa
- Kaiser, Thomas

**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
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Nachgereichte Analysen des pU zum Punkt „Krankheitsdauer“.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Nachgereichte Informationen der Firma Biogen zu Nusinersen (Studie ENDEAR) .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SMA	spinale Muskelatrophie

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.09.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-68 (Onasemnogen-Abeparvovec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der mündlichen Anhörung zu Onasemnogen-Abeparvovec [2] haben sowohl der pharmazeutische Unternehmer (pU) Novartis Gene Therapies (zu Onasemnogen-Abeparvovec) als auch die Firma Biogen (zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen) angekündigt, Daten für das vorliegende Verfahren nachzureichen. Diese betreffen Fragestellung 1 der Dossierbewertung A21-68, die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) Typ 1. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Informationen aus dem Stellungnahmeverfahren beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Im Dossier zu Onasemnogen-Abeparvovec hatte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientengruppe mit SMA Typ 1 einen Vergleich einzelner Arme aus Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen vorgelegt [3]. Dabei wurden zu Onasemnogen-Abeparvovec 3 Studien berücksichtigt (START, STRIVE-EU, STRIVE-US), zu Nusinersen 2 Studien ([SHINE]-ENDEAR und [SHINE]-CS3A). Aus diesem Vergleich ließ sich kein Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber Nusinersen ableiten, unter anderem weil sich die jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen wesentlich unterschieden. Dies galt insbesondere in Bezug auf die Krankheitsdauer (gemessen als Zeit vom Symptombeginn bis zur 1. Dosis des jeweiligen Wirkstoffs) und den Ausschluss von bereits beatmeten Kindern in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien. Näheres ist der Dossierbewertung A21-68 zu entnehmen [1].

Zum Punkt „Krankheitsdauer“ hat der pU weitere Analysen im Stellungnahmeverfahren eingereicht [4]. Zum Punkt „Ausschluss beatmeter Kinder“ hat die Firma Biogen nach der mündlichen Anhörung Informationen zu Nusinersen nachgereicht [5]. Beides wird nachfolgend bewertet.

### 2.1 Nachgereichte Analysen des pU zum Punkt „Krankheitsdauer“

Mit seiner Stellungnahme hat der pU einen aktualisierten Vergleich einzelner Arme zu den Endpunkten Tod und dauerhafte Beatmung sowie zum kombinierten Endpunkt Tod oder dauerhafte Beatmung vorgelegt [6]. Er hat dabei zu Onasemnogen-Abeparvovec jeweils eine Teilpopulation der Studien STRIVE-EU und STRIVE-US herangezogen, zu Nusinersen eine Subgruppe aus der ENDEAR-Studie. Ziel war es, die Populationen bezüglich des Merkmals Krankheitsdauer anzugleichen, da in den Onasemnogen-Studien die Krankheitsdauer wesentlich kürzer war als in den Nusinersen-Studien. Aus den 3 genannten Studien zu den beiden Wirkstoffen hat der pU in seinen nachgereichten Daten daher jeweils Teilpopulationen mit einer Krankheitsdauer < 12 Wochen herangezogen.

Die vom pU gebildete Teilpopulation zu Onasemnogen-Abeparvovec umfasst insgesamt 47 der 54 Kinder der Studien STRIVE-EU und STRIVE-US (87 %). In dieser vom pU gebildeten Teilpopulation trat 1 Todesfall und keine dauerhafte Beatmung auf, während in der Gesamtpopulation der beiden Studien insgesamt 3 Ereignisse aufgetreten waren (2 Todesfälle, 1 dauerhafte Beatmung). Die Teilpopulation der Studie ENDEAR zu Nusinersen umfasst 34 der 80 Probanden (43 %) und entspricht der bereits in der Dossierbewertung A21-68 dargestellten Subgruppe der ENDEAR-Studie. In dieser Teilpopulation traten 6 Ereignisse auf (3 Todesfälle und 3 dauerhafte Beatmungen) von insgesamt 31 Ereignissen in der Gesamtpopulation (13 Todesfälle, 18 dauerhafte Beatmungen).

Bei der Analyse des pU fallen insbesondere 2 Punkte auf:

- Zu Onasemnogen-Abeparvovec berücksichtigt der pU die Studie START nicht. Die Studie START umfasst insgesamt 12 Kinder, die zulassungskonform behandelt wurden (Kohorte 2). Nach Angaben des pU lägen keine bzw. laut nachgereichten Daten nach der mündlichen Anhörung [4] nur Näherungswerte zur Abgrenzung der Population vor, da der Symptombeginn nur grob erfasst worden sei. Für einen Teil der Kinder finden sich jedoch im Studienbericht der START-Studie konkrete Datumsangaben für den Symptombeginn, und es wird zusätzlich auf eine Datenbank des pU zu anamnestischen Informationen verwiesen [7], sodass diese Aussage mindestens für einen Teil der Kinder nicht zutrifft. Da in der Kohorte 2 der START-Studie jedoch keine Ereignisse zum Tod und zur dauerhaften Beatmung unter Onasemnogen-Abeparvovec aufgetreten sind, ist durch die Nichtberücksichtigung der START-Studie keine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Onasemnogen-Abeparvovec zu erwarten.
- Für die Subgruppenanalyse zu Nusinersen wurde in der ENDEAR-Studie die Krankheitsdauer als Zeit von Symptombeginn bis zum Screening (anstatt der 1. Dosis) operationalisiert. Daher zieht der pU auch für Onasemnogen-Abeparvovec nicht den Zeitpunkt der 1. Dosis als Kriterium heran. Dies ist zwar nachvollziehbar, allerdings wählt er im Gegensatz zur Nusinersen-Studie anstelle des Screenings die Einverständniserklärung der Eltern für die Feststellung der Krankheitsdauer, obwohl auch Informationen zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen.

Angesichts der geringen Patienten- und Ereigniszahl sowohl in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien als auch in der Nusinersen-Studie ist diese nicht begründete Abweichung von der Operationalisierung der Krankheitsdauer potenziell von Bedeutung. In der vom pU gebildeten Teilpopulation trat im Gegensatz zur Gesamtpopulation kein Ereignis einer dauerhaften Beatmung auf. Für das Kind, bei dem eine dauerhafte Beatmung im Studienverlauf auftrat und das daher nicht in der Teilpopulation des pU enthalten ist, lag gemäß Studienbericht der Studie STRIVE-US die Latenzzeit zwischen Symptombeginn und erster Dosis bei 3,1 Monaten, also ca. 14 Wochen [8]. Ausweislich der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten des pU wurde die Einverständniserklärung in der Studie STRIVE-US im Median 2 Wochen vor der 1. Dosis unterzeichnet [4]. Bereits wenige Tage Unterschied zwischen Screening und Einverständniserklärung könnten daher den Ausschlag für oder gegen den Einschluss dieses Kindes in die Teilpopulation mit Krankheitsdauer < 12 Wochen geben, wenn anstelle der Einverständniserklärung der Screeningzeitpunkt herangezogen worden wäre. Für das in der Studie STRIVE-EU verstorbene Kind, das ebenfalls nicht in der Teilpopulation des pU enthalten ist, ist mangels entsprechender Informationen im Studienbericht unklar, ob dies ebenfalls zutrifft.

Unabhängig von der Frage der Eignung der vom pU gebildeten Teilpopulation sind die vom pU nachgereichten Analysen auch nicht vollständig. So fehlen z. B. Auswertungen zum Endpunkt „Erreichen motorischer Meilensteine“, obwohl auch für diesen Endpunkt die

Krankheitsdauer einen relevanten Effektmodifikator in der ENDEAR-Studie darstellt. Dies wurde ebenfalls in der Dossierbewertung A21-68 beschrieben [1].

## **2.2 Nachgereichte Informationen der Firma Biogen zu Nusinersen (Studie ENDEAR)**

In der Dossierbewertung A21-68 wurde dargelegt, dass sich die Studien zu Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen bezüglich des Ein- oder Ausschlusses bereits beatmeter Kinder wesentlich unterscheiden, da diese im Gegensatz zu den Nusinersen-Studien aus den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien ausgeschlossen wurden [1]. Dies wurde vom pU in der mündlichen Anhörung bestätigend hervorgehoben [2].

Zur Einschätzung, ob die weniger strikten Ausschlusskriterien der Nusinersen-Studien einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, wurde die Firma Biogen daher um die Nachreichung weiterer Information zu Nusinersen gebeten. Konkret sollte die Frage beantwortet werden, ob diejenigen Kinder der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Subgruppe der ENDEAR-Studie, bei denen ein Ereignis auftrat (Tod [n = 3] oder dauerhafte Beatmung [n = 3]), bereits vor Studienbeginn beatmet waren.

Nach Auskunft der Firma Biogen war keins der 3 verstorbenen Kinder bereits zu Studienbeginn beatmet [5]. Von den 3 Kindern, bei denen ein Ereignis einer dauerhaften Beatmung registriert wurde, war 1 Kind bereits bei Studienbeginn beatmet und 1 Kind nicht beatmet. Für das 3. Kind blieb dies unklar, da für dieses Kind Daten zu Baseline (Tag 1) fehlten. Allerdings lagen Daten ab Tag 2 der Studie vor, die zeigen, dass das Kind zu diesem Zeitpunkt beatmet war, sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei Baseline eine Beatmung vorlag.

Insgesamt zeigen die Daten, dass die erweiterten Einschlusskriterien der Nusinersen-Studien potenziell das Ergebnis zuungunsten von Nusinersen verzerren.

## **2.3 Zusammenfassung**

Die vom pU zu Onasemnogen-Abeparvovec nachgereichten Analysen zur Teilpopulation Krankheitsdauer < 12 Wochen sind für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet und unvollständig. Aus diesen Analysen ergibt sich daher kein relevanter Erkenntnisgewinn gegenüber der Dossierbewertung A21-68.

Darüber hinaus zeigen die nachgereichten Daten der Firma Biogen, dass in der ENDEAR-Studie mindestens 1, ggf. 2, der 3 Ereignisse einer dauerhaften Beatmung bei Kindern mit bereits bestehender Beatmung aufgetreten sind. Dies stützt das Argument unzureichender Ähnlichkeit der Studienpopulationen aufgrund unterschiedlicher Ausschlusskriterien.

Für eine adäquate Analyse wäre es sinnvoll, aus beiden Nusinersen-Studien (ENDEAR und CS3A) eine Teilpopulation der Kinder mit Krankheitsdauer < 12 Wochen und Ausschluss der zu Baseline beatmeten Kinder zu bilden. Diese könnte dann einer nach gleichen Kriterien gebildeten Teilpopulation der 3 Onasemnogen-Abeparvovec-Studien bezüglich aller relevanten Endpunkte gegenübergestellt werden.

Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtschau der mit den Stellungnahmen nachgereichten Analysen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nusinersen bei Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1. Die Daten ändern daher die Aussage zum Zusatznutzen von Onasemnogen-Abeparvovec aus der Dossierbewertung A21-68 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-68 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Onasemnogen-Abeparvovec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 [9]), 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 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-68\\_onasemnogen-abeparvovec\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-68_onasemnogen-abeparvovec_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Onasemnogen-Abeparvovec (D-679) [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/#stellungnahmen>.
3. Novartis Gene Therapies. Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/#dossier>.
4. Novartis Gene Therapies. Onasemnogen-Abeparvovec (ZOLGENSMA): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2021.
5. Biogen GmbH. Nusinersen (Spinraza): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2021.
6. Novartis Gene Therapies. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1177: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A21-68. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Novartis Gene Therapies. AVXS-101, Protocol AVXS-101-CL-101, Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Muscular Atrophy Type 1 Delivering AVXS-101; study AVXS-101-CL-101; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
8. Novartis Gene Therapies. AVXS-101, AVXS-101-CL-103, 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; study AVXS-101-CL-103; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
9. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2324/HeilM-RL_2020-10-15_iK-2021-01-01.pdf).