



IQWiG-Berichte – Nr. 967

**Onasemnogen-Abeparvovec  
(5q-assozierte spinale  
Muskelatrophie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G20-12  
Version: 1.0  
Stand: 24.09.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.06.2020

## **Interne Auftragsnummer**

G20-12

## **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**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Klinikum der Universität München (LMU), München

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**

- Charlotte Hecker
- Judith Kratel
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

**Schlagwörter:** Onasemnogen-Abeparvovec, Muskelatrophie – spinale, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Onasemnogene Abeparvovec, Muscular Atrophy – Spinal, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile .....	10
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>11</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>13</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen</b> .....	<b>15</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Therapiekosten im 1. Jahr für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient .....	12

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV- Zielpopulation.....	5
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
vg	Vektorgenom

## 1 Hintergrund

Onasemnogen-Abeparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen Form der 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA). Onasemnogen-Abeparvovec ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst 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. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **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 5q-assozierten SMA nachvollziehbar und plausibel dar.

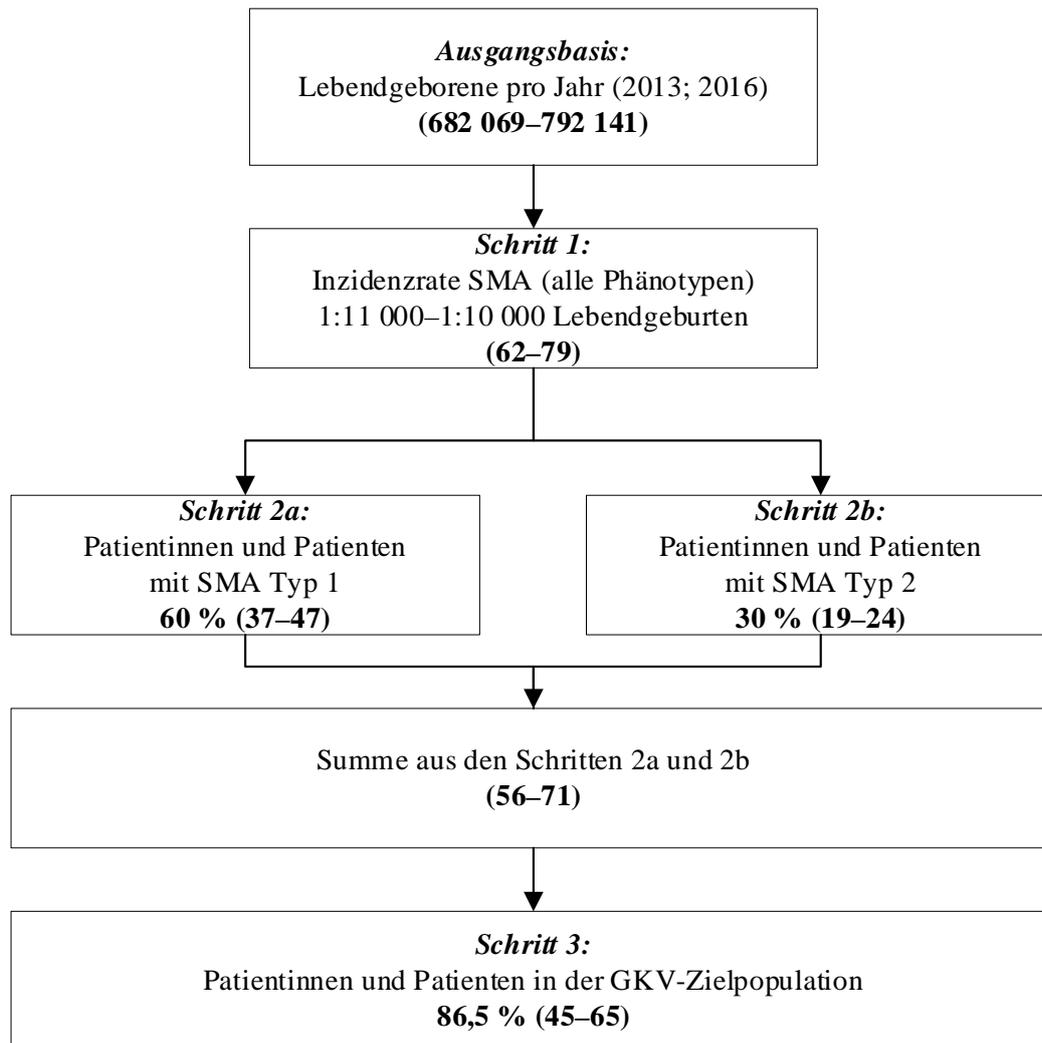
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Onasemnogen-Abeparvovec indiziert zur Behandlung von

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

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 3.1.2 näher eingegangen.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



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 Bestimmung der GKV- Zielpopulation

Als Ausgangsbasis zieht der pU die Anzahl der Lebendgeborenen der Jahre 2013 bis 2018 in Deutschland gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes [3] 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 Inzidenzraten basieren auf Publikationen von Mercuri et al. aus dem Jahr 2012 [4] (Untergrenze) sowie Govoni et al. aus dem Jahr 2018 [5] und Awano et al. aus dem Jahr 2014 [6] (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 [7], die u. a. Angaben zur Inzidenz der SMA aus größtenteils europäischen Studien beinhaltet.

Der pU überträgt die Inzidenzraten auf die Spanne an Lebendgeborenen 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 Typ 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 [8], der systematischen Übersichtsarbeit von Verhaart et al. [7] sowie von 2 weiteren Publikationen (Glascocock et al. 2018 [9] und Sugarman et al. 2012 [10]) herleitet. Nach Angaben des pU lässt sich selbigen Publikationen [7-9] 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 86,5 % [11,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 48 bis 61 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 [13,14] 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. In der Gesamtschau stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung dar, da der pU lediglich neu erkrankte Patientinnen und Patienten berücksichtigt. 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. Dies ist nicht nachvollziehbar, da im Betrachtungsjahr nicht nur für neu erkrankte, sondern für alle prävalenten Patientinnen und Patienten, die gemäß

Fachinformation [2] der Zielpopulation entsprechen, eine Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec infrage kommt. Der Fachinformation von Onasemnogen-Abeparvovec [2] ist keine Einschränkung einer möglichen Vor- oder Begleittherapie zu entnehmen. 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 [4-6] handelt es sich um Sekundärliteratur, in der auf weiterführende Quellenangaben verwiesen wird. Es lässt sich daher nicht vollständig nachverfolgen, aus welchen Studien die angeführten Inzidenzraten ursprünglich stammen. Weiterhin bleibt unklar, inwieweit die Inzidenzraten ausschließlich auf der vom Anwendungsgebiet umfassten 5q-assozierten SMA, die durch eine Mutation im SMN1-Gen verursacht wird, beruhen. Es ist zu beachten, dass der spinalen Muskelatrophie ebenfalls eine Mutation in einem anderen Gen (non-5q SMA) zugrunde liegen kann, wobei diese Form eher selten auftreten dürfte [7].

Ferner trägt zur Unsicherheit bei, dass sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Verhaart et al. [7] voneinander abweichende Angaben zur Inzidenzrate aller SMA-Typen identifizieren lassen. Neben der vom pU herangezogenen Inzidenzrate (1 pro 10 000 Lebendgeburten), weisen die Autoren eine Inzidenzrate von 1 pro 12 000 Lebendgeburten aus. Demgegenüber weisen die vom pU diskutierten Publikationen, die sich auf den deutschen Versorgungskontext beziehen, abweichend höhere Inzidenzraten von 1 pro 7524 Lebendgeburten (über einen Zeitraum von 13 Monaten) [14] bzw. bis zu 1,36 pro 10 000 Lebendgeburten [13] aus.

### ***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 [2] 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. [7] lässt sich abweichend hierzu einen Anteilswert 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 [9], oder es ist abweichend ein Anteil in Höhe von 27 % [7] mit Verweis auf die vom pU ebenfalls zitierte Studie von Ogino et al. [8] zu finden.

### ***Einordnung in bisherige Verfahren***

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Nusinersen im Jahr 2017 wurden zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA Prävalenzraten herangezogen [15]. In der zugehörigen Dossierbewertung wurde die Anzahl der 841 bis 1061 Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA (alle Phänotypen) als in der Größenordnung plausibel bewertet [16]. Es sind jedoch Unsicherheiten, beispielsweise in Bezug auf die Aktualität der zugrunde liegenden Studien, zu berücksichtigen, die auch die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2 betreffen. In dem zugehörigen Beschluss des G-BA erfolgt eine Unterteilung der Anzahl an Patientinnen und Patienten nach den Phänotypen 1 bis 4 [17]. Der G-BA weist dabei für SMA Typ 1 70 bis 120 Patientinnen und Patienten sowie für SMA Typ 2 360 bis 440 Patientinnen und Patienten aus [17].

### **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 2025 auf Basis der vom ihm fortgeschriebenen Anzahl der Lebendgeborenen unter Annahme einer mittleren jährlichen Zunahme von 22 622 Geburten. Er geht davon aus, dass der Umfang der Inzidenz für SMA Typ 1 und 2 auf eine Spanne von insgesamt 78 bis 87 Patientinnen und Patienten (52 bis 58 für SMA Typ 1; 26 bis 29 für SMA Typ 2) im Jahr 2025 steigen wird.

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

## **3.2 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. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben des pU zu den Kosten in Zusammenhang mit der Verordnung von Onasemnogen-Abeparvovec kommentiert. Der pU liefert zusätzlich Angaben zu den Kosten des Wirkstoffs Nusinersen, die nicht dargestellt und nicht bewertet werden.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU veranschlagt eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Dies ist plausibel, da Onasemnogen-Abeparvovec gemäß Fachinformation [2] zur Verabreichung als Einzeldosis bestimmt ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

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

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Onasemnogen-Abeparvovec geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

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 (AMPreisV) unterliegt. Für die Kosten des Arzneimittels veranschlagt der pU den Klinikeinkaufspreis zuzüglich des vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatzes von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [18]). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend der Fachinformation [2]. Für die Testung auf AAV9-Antikörper [2] fallen laut pU keine Kosten an, da der Test vom pU zur Verfügung gestellt wird.

Gemäß Fachinformation [2] ist eine Prä- und Begleitmedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednisolon) erforderlich. Der pU gibt an, dass die zusätzlichen Kosten für eine Prä- und Begleitmedikation mit Prednisolon patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung von Prednisolon und der unterschiedlichen Behandlungsdauer im Rahmen des empfohlenen Therapieregimes nachvollziehbar [2].

Es ist darauf hinzuweisen, dass für den stationären Aufenthalt im Rahmen der Infusionsgabe von Onasemnogen-Abeparvovec zusätzliche Kosten anfallen.

### 3.2.5 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-Jahresbetrachtung. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert.

Der pU gibt jedoch in Abschnitt 3.3.4 von Modul 3 A des Dossiers Therapiekosten für das 1. Jahr der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec in Höhe von 2 256 241,75 € an. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für Onasemnogen-Abeparvovec sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend der Fachinformation [2]. Unter Berücksichtigung von konkret bezifferten Kosten der Prä- und Begleitmedikation des Wirkstoffes Prednisolon sowie der Kosten für den

stationären Aufenthalt selbst, die der pU unberücksichtigt lässt, ergeben sich höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, als vom pU veranschlagt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass derzeit keine verlässliche Abschätzung eines erwarteten Versorgungsanteils erfolgen kann. Er erläutert, dass mit Nusinersen ein weiterer Wirkstoff im Anwendungsgebiet zugelassen ist, wodurch der entsprechende Versorgungsanteil 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 [2] auf, wobei er diesen jedoch nur eine untergeordnete Rolle für die Einschätzung der Versorgungsanteile zuschreibt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Onasemnogen-Abeparvovec 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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Onasemnogen-Abeparvovec	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder</li> <li>▪ bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens</li> </ul>	45–65	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt eine Unterschätzung dar, da der pU lediglich inzidente Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 1 und 2 berücksichtigt. Abweichend von dem Vorgehen des pU kommen im aktuellen Betrachtungsjahr alle prävalenten Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec infrage.

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 GKV

Tabelle 2: Therapiekosten im 1. Jahr für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapiekosten im 1. Jahr pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Onasemnogen-Abeparvovec	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder</li> <li>▪ bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens</li> </ul>	2 256 241,75	Die Angaben des pU entsprechen aufgrund der 1-maligen Gabe von Onasemnogen-Abeparvovec [2] Therapiekosten im 1. Jahr. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend der Fachinformation [2]. Unter Berücksichtigung von konkret bezifferten Kosten der Prä- und Begleitmedikation des Wirkstoffes Prednisolon sowie der Kosten für den stationären Aufenthalt selbst, die der pU unberücksichtigt lässt, ergeben sich höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, als vom pU veranschlagt.
a. Angabe des pU in Abschnitt 3.3.4 von Modul 3 A des Dossiers. Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival of Motor Neuron			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AveXis. Zolgensma  $2 \times 10^{13}$  Vektorgenome/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung; Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland [online]. [Zugriff: 22.10.2018]. URL: <https://www.destatis.de>.
4. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11(5): 443-452.
5. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol* 2018; 55(8): 6307-6318.
6. Awano T, Kim JK, Monani UR. Spinal muscular atrophy: journeying from bench to bedside. *Neurotherapeutics* 2014; 11(4): 786-795.
7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124.
8. 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.
9. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 145-158.
10. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM 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.
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand 2016 [online]. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: <https://www.destatis.de>.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; 2018 [online]. [Zugriff: 15.11.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).
13. König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A 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.

14. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E et al. One year of newborn screening for SMA: results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(4): 503-515.
15. Biogen. Nusinersen (Spinraza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.06.2017 [Zugriff: 27.10.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/298/#tab/dossier>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nusinersen (5q-assozierte spinale Muskelatrophie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G17-05 [online]. 22.09.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 541). URL: [https://www.iqwig.de/download/G17-05\\_Nusinersen\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G17-05_Nusinersen_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V_V1-0.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nusinersen [online]. [Zugriff: 29.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nusinersen\\_D-294\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf).
18. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2020; (31): 1512-1516.

## Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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](http://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
Heinen, Florian	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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?