



## (21456) ZOLGENSMA, Novartis Pharma Schweiz AG

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

ZOLGENSMA wurde von Swissmedic per 28. Juni 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„ZOLGENSMA ist indiziert zur Behandlung von:

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

Die Therapie darf nur bis zum Alter von zwei Jahren verabreicht werden.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus <sup>1</sup>

Onasemnogen-Abeparvovec ist eine Gentherapie, die darauf abzielt, eine funktionsfähige Kopie des Survival-Motoneuron-Gens (SMN1) in die transduzierten Zellen einzubringen, um die monogenetische Grundursache der Erkrankung zu behandeln. Durch das Bereitstellen einer alternativen Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen wird voraussichtlich das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert. Onasemnogen-Abeparvovec ist ein nicht-replizierender rekombinanter AAV9-Vektor, der ein AAV9-Kapsid verwendet, um ein stabiles, voll funktionsfähiges menschliches SMN-Transgen bereitzustellen. Die Fähigkeit des AAV9-Kapsids, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, und Motoneuronen zu transduzieren konnte nachgewiesen werden. Das in Onasemnogen-Abeparvovec vorhandene SMN1-Gen ist so konzipiert, dass es als episomale DNS im Kern der transduzierten Zellen liegt und in postmitotischen Zellen voraussichtlich über einen längeren Zeitraum stabil exprimiert wird. Es ist nicht bekannt, dass das AAV9-Virus beim Menschen Krankheiten verursacht. Das Transgen wird als selbst-komplementäres doppelsträngiges Molekül in die Zielzellen eingebracht. Die Expression des Transgens wird durch einen konstitutiven Promotor (Hybrid aus Cytomegalievirus-Enhancer und Hühner- $\beta$ -Aktin Promotor) ermöglicht, der zu einer kontinuierlichen, anhaltenden SMN-Proteinexpression führt. Der Nachweis des Wirkmechanismus wird durch präklinische Studien und durch Daten zur Biodistribution am Menschen gestützt.

ZOLGENSMA wird einmalig intravenös appliziert und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. So werden sowohl periphere Gewebe als auch die motorischen Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) erreicht.

---

<sup>1</sup> Fachinformation Zolgensma (Stand 10.2023).

## Krankheitsbild <sup>2,3</sup>

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, schwächende neuromuskuläre Erkrankung, die durch irreversible und fortschreitenden Verlust von Motoneuronen, Muskelatrophie und -schwäche und anschliessenden Lähmungen gekennzeichnet ist. SMA ist eine autosomal rezessiv vererbte, frühkindliche Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:10'000 Lebendgeburten, von denen ca. 45-60 % der Fälle SMA Typ 1 sind. Bevor es kurative Behandlungen gab, war SMA eine der führenden Ursachen für die Kindersterblichkeit aufgrund einer genetischen Erkrankung.

Der Schweregrad der Erkrankung deckt ein breites Spektrum ab, und das Auftreten reicht von der Neugeborenenperiode bis zum Erwachsenenalter, wobei das Auftreten in den ersten Lebensjahren am häufigsten ist. Das sehr homologe Gen SMN2 führt nicht zu einer Erkrankung, sondern wirkt als Krankheitsmodifikator. Höhere SMN2-Kopienzahlen werden mit mildereren Phänotypen in Verbindung gebracht.

SMA Typ 0 beschreibt die angeborene Manifestation mit Kontrakturen (Arthrogryposis multiplex congenita) und Ateminsuffizienz. SMA Typ I manifestiert sich in den ersten 6 Lebensmonaten („floppy infant“), SMA Typ II im zweiten Lebenshalbjahr, SMA Typ III nach dem ersten Lebensjahr und SMA Typ IV im Erwachsenenalter.

## Standard of Care

Folgende Therapien werden aktuell bei der SMA angewendet:

### Medikamentöse Therapien

**SPINRAZA (Nusinersen):** erhöht die Produktion von funktionellem SMN2-Protein, indem es das Spleissen des SMN2-Gens verändert. Es wird durch regelmässige intrathekale Injektion verabreicht. Die Wirksamkeit von SPINRAZA ist aufgrund der intrathekalen Applikation auf das ZNS beschränkt.

**EVRYSDI (Risdiplam):** erhöht die Menge von funktionellem SMN2-Protein durch Modulation des SMN2-Spleissens. Es wird täglich als orale Lösung verabreicht.

**ZOLGENSMA (Onasemnogene Apeparvovec):** Zolgensma ist eine Gentherapie, die den Motoneuronen eine funktionsfähige Kopie des SMN1-Gens zuführt und so den genetischen Mangel, der die SMA verursacht, kompensiert. Es wird über eine einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Physikalische Therapie: Die Physiotherapie soll die Muskelkraft, Mobilität und den Bewegungsumfang erhalten.

Respiratorischer Support: SMA kann die Atemmuskulatur beeinträchtigen. Zu den Möglichkeiten der Atemunterstützung gehören die nicht-invasive Beatmung (z. B. BiPAP) oder die invasive Beatmung (z. B. Tracheostomie-Beatmung).

## Studienlage

Das klinische Entwicklungsprogramm für ZOLGENSMA<sup>4</sup> umfasst mittlerweile 14 Studien, davon 12 interventionelle (Beendet: CL-101 (START), CL-102 (STRONG), CL-302 (STRIVE-EU), CL-303 (STRIVE-US), CL-304 (SPRINT), CL-306, COAV101A12306 (SMART), COAV101A1IC01; Laufend: COAV101A12308, COAV101B12301, COAV101B12302 und 3 long-term Beobachtungsstudien (LT-001 (START-LTFU), LT-002, COAV101ABR01).

Die Wirksamkeit von ZOLGENSMA zur Anwendung bei SMA wurde im NA vom 07.06.2021 anhand der folgenden Studien bewertet:

- einarmige abgeschlossene Phase I Dosisescalationsstudie **START** bei Patienten mit SMA Typ 1 und 2 SMN2-Kopien) inkl. deren noch laufenden Langzeitnachbeobachtung im Rahmen der

<sup>2</sup> UpToDate 04.2024 *Spinal muscular atrophy*.

<sup>3</sup> MGZ 2024 05.2024 *Spinale Muskelatrophien (SMA) Typ 0-IV*. <https://www.mgz-muenchen.de/erkrankungen/diagnose/spinale-muskelatrophien-sma-typ-0-iv.html>.

<sup>4</sup> gemäss [clinical-trials.gov](https://clinicaltrials.gov)

- Studie LT-001, mittels der pivotalen abgeschlossenen Phase III-Studie mit regional differenzierten Populationen (Europa [**STRIVE EU**] und USA [**STRIVE US**], Patienten mit SMA Typ 1 und 1-2 SMN2-Genkopien, < 6 Monaten), sowie anhand einer weiteren
- einarmige abgeschlossene Phase III-Studie **SPR1NT** (präsymptomatische Patienten mit 2 oder 3 SMN2-Kopien, ≤ 6 Wochen) inkl. Langzeitnachbeobachtung in **LT-002**.

Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit lagen ebenfalls aus den oben beschriebenen Studien, der Studie **STRIVE-AP**, den LTFU-Studien **LT001&2** sowie aus der Post-Marketing – Überwachung US Managed Access Program (MAP) und aus internationalen Registerdaten (RESTORE) vor.

Neu eingereicht wurden Daten der LTFU **LT001&2** mit Datenschnitt Mai 2023, Real World-Daten (RWD) aus dem **RESTORE** und dem **SwissReg-NMD Register**. Ebenfalls wurde der Clinical Study Report der **SMART**-Studie eingereicht. Eine Auswertung von Patienten der D-A-CH Region mit etwa 350 Patienten (Register SMARtCARE und Swiss-Reg-NMD), welche mit ZOLGENSMA behandelt wurden, wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2024 publiziert werden.

### Studie 1 – START

#### Parent study CL-101; NCT02122952; COAV101A12101:

Mendell, Jerry R. et al. *Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. The New England journal of medicine* 2017; 377 (18): 1713–1722

#### Langzeit Follow-up: LT-001; NCT03421977; COAV101A12401:

Mendell, Jerry R. et al. *Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA neurology* 2021; 78 (7): 834–841

### Design

Offene, monozentrische, einarmige und unkontrollierte Dosisescalationsstudie der Phase I mit zwei Patientenkohorten von insgesamt 15 Patienten mit SMA Typ 1 und 2 SMN2-Kopien. Die Patienten wurden in 2 Kohorten mit einer tiefen Dosis (Kohorte 1 n=3) und einer therapeutischen Dosis (Kohorte 2 n=12) eingeteilt.

Die START Studie CL-101 begann am 05. Mai 2014 und dauerte bis zum 15. Dezember 2017. Am 21. September 2017 hat die aktuell laufende Langzeit Follow Up Studie LT-001 (über 15 Jahre) begonnen.

### START:

Die Studie verlief in drei Phasen; eine Screening-Phase von bis zu 30 Tagen, eine stationäre Aufnahme für die Dosierung (bis zu 3 Tage) und eine Nachbeobachtungsphase von 2 Jahren. Dabei wurden 3 Datenschnitte gemacht (20.01.2017 (Alter ≥ 13.6 Monate), 07.08.2017 und final 14.12.2017 (24 Monate nach Gentransfer)).

### LT-001

Beobachtet wurden 3/3 Patienten aus Kohorte 1 und 10/12 Patienten aus Kohorte 2. Von 2 Patienten wurde kein Einverständnis zum Einschluss in LT-001 gegeben. Folgende mediane Nachbeobachtungszeiten liegen dem BAG aktuell vor:

Datenschnitt I 11.06.2020: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: 5.88 J (5.80-6.18)</li> <li>• Kohorte 2: 4.83 J (4.55-5.60)</li> <li>• Total: 5.2 J (4.6-6.2)</li> </ul>	Datenschnitt II 23.05.2022 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: 7.86 J (7.78-8.15)</li> <li>• Kohorte 2: 6.80 J (6.53-7.58)</li> </ul>	Datenschnitt III 23.05.2023 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: 8.74 J (8.67-9.03)</li> <li>• Kohorte 2: 7.52 J (6.82-8.48)</li> <li>• Total: 7.8 J (6.8-9.0)</li> </ul>
---	---	--

Bislang wurden lediglich Langzeitdaten über einen median von 5.2 Jahren Peer-reviewed publiziert<sup>5</sup>. An der *2023 Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference* wurde Daten über ca. 7 Jahre in einem Poster<sup>6</sup> präsentiert. Die Daten vom 23.05.2023 wurden durch die ZulassungsinhaberIn

<sup>5</sup> Mendell, Jerry R. et al. *Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA neurology* 2021.

<sup>6</sup> Mendell, Jerry R. et al. *Long-Term Follow-Up of Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Symptomatic Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Muscular Dystrophy Association (MDA) Conference 2023* 2023;

bereitgestellt und bisher nicht peer-Reviewt publiziert. Im Folgenden werden die Daten der publizierten Studie von Mendell et al. (5-Jahresdaten)<sup>5</sup> sowie die von der Zulassungsinhaberin per Datenschnitt 23.05.2023 gezeigten Daten zusammengefasst.

### Einschlusskriterien

SMA Typ 1, bestimmt über die folgenden Charakteristika:

- SMA-Diagnose bestimmt über Genanalyse mit biallelischer SMN1-Mutation (Deletion oder Punktmutation), sowie 2 SMN2-Kopien.
- 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.
- Alter  $\leq$  6 Monate (je nach Kohorte) am Tag der Vektor-Infusion.

### Ausschlusskriterien

- Aktive virale Infektion (HIV od. Seropositivität für Hepatitis B/C).
- invasive Beatmung (Tracheotomie mit positivem Druck) oder  $< 95\%$  Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie.
- Bestehende Erkrankung, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein unnötiges Risiko für den Gentransfer darstellt.
- Gleichzeitige Behandlung mit einem Arzneimittel zur Behandlung von Myopathie, Neuropathie oder Diabetes mellitus, andauernde immunsuppressive Behandlung oder Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate vor Beginn der Studie.
- Patienten mit Anti-AAV9 Antikörpertiter  $> 1:50$  bestimmt über ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).
- Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (GGT  $> 3 \times$  ULN, Bilirubin  $\geq 3.0$  mg/dL, Kreatinin  $\geq 1.8$  mg/dL, Hgb  $< 8$  oder  $> 18$  g/dL; WBC  $> 20'000$  per ccm)

### Patientenpopulation

Tabelle 1: Baseline-Werte der Patientenpopulation (Mendell, Jerry R. et al. 2017)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 15 Patients.*		
Characteristic	Cohort 1 (N=3)	Cohort 2 (N=12)
Mean age (range) — mo	6.3 (5.9–7.2)	3.4 (0.9–7.9)
Mean weight (range) — kg	6.6 (6.0–7.1)	5.7 (3.6–8.4)
Sex — no. (%)		
Male	1 (33)	5 (42)
Female	2 (67)	7 (58)
Race — no. (%)†		
White	3 (100)	11 (92)
Other	0	1 (8)
Mean age at symptom onset (range) — mo	1.7 (1.0–3.0)	1.4 (0–3.0)
Mean age at genetic diagnosis (range) — days‡	33 (4–85)	60 (0–136)
Mean score on CHOP INTEND scale (range)§	16 (6–27)	28 (12–50)
Patients with clinical support — no. (%)		
Nutritional	3 (100)	5 (42)
Ventilatory	3 (100)	2 (17)

### Intervention

- Kohorte 1 (n = 3): Einmalige Gabe von ZOLGENSMA in  $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg (low dose).
- Kohorte 2 (n = 12): Einmalige Gabe von ZOLGENSMA  $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg (therapeutic dose)

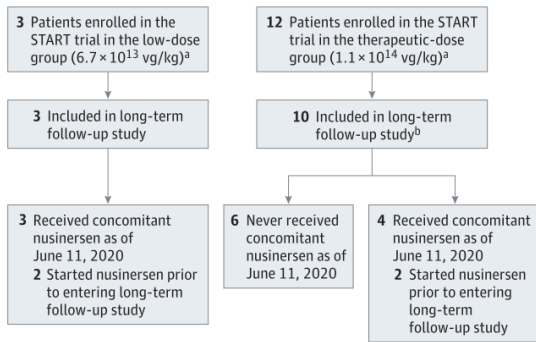


Abbildung 1: Behandlungsschema der Patienten der START und LT001-Studie inkl. Ko-Medikationen

### Primärer Endpunkt (Sicherheit)

Gemessen wurde die Inzidenz von jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE)<sup>7</sup>, welche mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, zu klinischen Symptomen führen und eine medizinische Behandlung erforderten:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 8 Patienten (62 %) gemeldet: 1 Patient in der Kohorte 1 und 7 Patienten in der Kohorte 2.

Die am häufigsten gemeldeten SAE standen im Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden SMA-Erkrankungsprozess: akutes Atemversagen (n = 4), Lungenentzündung (n = 4), Dehydrierung (n = 3), Atemnot (n = 2) und Bronchiolitis (n = 2). Keine der SAE führte zum Abbruch der Studie, und alle wurden von den Prüfarzten als nicht auf die onasemnogene abeparvovec-Therapie zurückzuführen angesehen.

Keiner der Patienten erfüllte zu irgendeinem Zeitpunkt eines der Kriterien für potenzielle Hepatotoxizität oder thrombotische Mikroangiopathie. Ein Patient aus der Kohorte 1 hatte erhöhte Aminotransferase (31-fache der oberen Grenze des Normalbereichs für Alanine aminotransferase [ALT] und 14-fach für Aspartat-aminotransferase [AST]) ohne weitere Leberanomalien oder klinische Manifestationen. Diese Erhöhungen wurden mit Prednisolon behandelt.

### Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Time to Event-Endpunkt wurde die Zeit bis zum Tod oder der Notwendigkeit einer permanenten Atmungsunterstützung<sup>8</sup> gemessen.

Im medianen Alter von 5,5 Jahren waren 10/10 Patienten der Kohorte 2 und 2/3 Patienten der Kohorte 1 ereignisfrei, d.h. sie überlebten ohne dauerhafte Beatmung. 1 Patient der Kohorte 1 benötigte eine dauerhafte Beatmung.

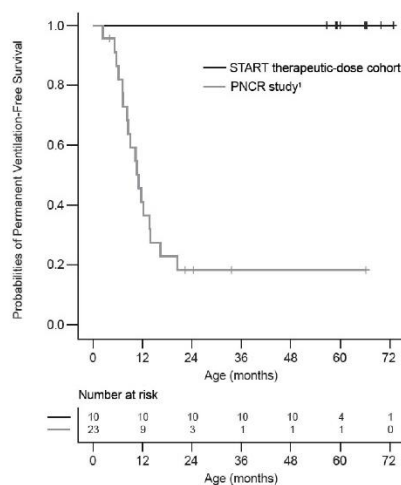


Abbildung 2: **Kohorte 2** - Permanent Beatmungsfreies Überleben (Mendell, Jerry R. et al. 2021) unter Zolgensma-Therapie dem natürlichen Verlauf gegenübergestellt (PNCR (Pediatric Neuromuscular Clinical Research)-Studie)

<sup>7</sup> SAE: nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 oder 4

<sup>8</sup> ist wie folgt definiert: als  $\geq 16$  Stunden invasive Beatmung pro Tag (inkl. nicht-invasiver Beatmung) über  $\geq 14$  aufeinanderfolgende Tage in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exkl. perioperativer Beatmung.

## **Explorative Endpunkte**

In deskriptiven Analysen wurden die Scores der CHOP INTEND und das Erreichen von motorischen Meilensteinen in beiden Kohorten verglichen.

### Meilensteine

Bereits zum primären Datenschnitt (Alter  $\geq 13.6$  Monate) waren 11/12 Patienten (91.7%) der Kohorte 2 in der Lage, den Kopf ohne Unterstützung für  $\geq 3$  Sekunden zu halten (Kopfkontrolle) und mit Unterstützung zu sitzen. 5 Patienten (41.7%) konnten für  $\geq 30$  Sekunden frei sitzen, 2 Patienten frei gehen. Nach 24 Monaten post-therapeutischer Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt) konnten 9/12 Patienten  $\geq 30$  Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen. 2 Patienten konnten ohne Hilfe stehen und gehen. Nach medianen 5.2 Jahren erreichten weitere 2 Patienten der Kohorte 2 den Meilenstein Stehen mit Hilfe. Erreichte Meilensteine gingen bei keinen Patienten der Kohorte 2 wieder verloren.

### CHOP-INTEND

Die CHOP-INTEND-Werte in der Kohorte 2 stiegen nach Gentransfer rasch und blieben über die Zeit stabil. In den Monaten 1 und 3 waren mittlere Zunahmen von 9.8 und 15.4 Punkten zu beobachten. In Monat 12 betrug die mittlere Zunahme im Vergleich zur Baseline 25.7 Punkte, bis Studienende (24 Monate nach Gentransfer) betrug die mittlere Zunahme 30.7 Punkte.

Ein absoluter Wert des CHOP-INTEND von  $\geq 40$  wird bei einem natürlichen Krankheitsverlauf kaum erreicht, ein Wert  $\geq 50$  ist mit einem milderem Verlauf assoziiert als dem einer SMA Typ 1. Der Maximalwert des CHOP-INTEND liegt bei 64 Punkten. 91.7% der Patienten erreichten 24 Monate nach Gentransfer einen Score von  $\geq 50$  und 33.3% einen Score von  $\geq 60$ .

### **Langzeitdaten (Datenschnitt 23. Mai 2023)**

Die Meilensteine, die zum 1. Datenschnitt erreicht wurden, konnten aufrechterhalten werden:

- Alle 10 Patienten (100%) waren am Leben. Alle 10 Patienten der Kohorte 2 waren nicht auf eine dauerhafte Beatmung angewiesen.
- Alle Patienten (100%) konnten die zuvor erreichten Meilensteine aufrechterhalten.
- 60% der Patienten benötigten keine regelmässige, tägliche Atemunterstützung mit BiPAP,
- 40% der Patienten benötigten weiterhin keine Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme, alle Patienten konnten überwiegend oral ernährt werden (bei 20% der Patienten betrug der Anteil an nicht-oraler Ernährung: 75%-100% der täglichen Nahrungsaufnahme)
- Von 8 Patienten, die in der Parent-Study nicht alle Meilensteine erreichten, konnten 3 Patienten (30%) während des Nachbeobachtungszeitraums mindestens einen neuen Meilenstein erreichen. Alle 3 Patienten erreichten den Meilenstein „Sitzen ohne Unterstützung“ in der Parent-Study und den neuen, höheren Meilenstein „Stehen mit Unterstützung“ während LT-001. Für einen dieser Patienten konnte an Tag 527 „Stehen mit Unterstützung“ nachgewiesen werden. Dieser Meilenstein wurde bei der nächsten Visite (Tag 1.492) als unverändert berichtet, bei der Visite zu Tag 1.865 konnte der Meilenstein jedoch nicht nachgewiesen werden.

### Therapiekombinationen

Insgesamt erhielten 6 von 10 Patienten der Kohorte 2 eine zusätzliche Therapie mit SPINRAZA und/oder EVRYSDI vor und/oder nach dem Einschluss in die Studie LT-001. Zum 3. Datenschnitt wurden 5 Patienten weiter mit EVRYSDI behandelt. Kein Patient erhielt zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts SPINRAZA. 4/10 Patienten der Kohorte 2 wurden niemals mit einer zusätzlichen Therapie behandelt.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Todesfälle oder schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation traten nicht auf. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren akutes Atemversagen, Dehydrierung und Lungenentzündung (bei jeweils fünf Patienten). Aufgetretene Adverse Events of special interest (AESI) waren Dyspnoe (1 Fall), Herzstillstand (1 Fall) und transiente Thrombozytopenie (2 Fälle). Alle 3 Patienten mit AESI erholten sich wieder vollständig ohne Behandlung. Es wurden somit auch beim Datenschnitt vom 23.05.2023 keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

## **Studie 2 – STR1VE**

### **USA: Studie CL-303; NCT0330677:**

Day, John W. 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. *The Lancet. Neurology* 2021; 20 (4): 284–293

### **EU: Studie CL-302; NCT03461289**

Mercuri, Eugenio et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology* 2021; 20 (10): 832–841

## **Design**

Abgeschlossene, offene, multizentrische, einarmige und unkontrollierte pivotale Phase III Studien mit regional differenzierten Populationen.

- Europa (STR1VE-EU): 33 Patienten mit SMA Typ 1 mit  $\geq 2$  SMN2 Kopien
- USA (STR1VE): 22 Patienten mit SMA Typ 1 mit 1-2 SMN2 Kopien

Die Patienten wurden bis zu einem Alter von 18 Monaten beobachtet.

## **Einschlusskriterien**

Patienten mit SMA Typ 1 und biallelischer Mutation von SMN1 (SMA-Diagnose basierend auf Genmutationsanalyse) sowie ein oder zwei SMN2-Kopien; Alter  $< 6$  Monate (180 Tage) zum Zeitpunkt der ZOLGENSMA-Verabreichung; Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen; Schlucktest vor Therapiebeginn; Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen.

## **Ausschlusskriterien**

Vorherige, geplante oder erwartete Skoliose-Operation in einem Alter  $< 18$  Monaten; Verwendung invasiver ventilatorischer Unterstützung (Tracheotomie mit positivem Druck) oder  $< 95\%$  Sauerstoffsättigung als Ergebnis der Pulsoximetrie; Bedarf von nicht-invasiver Beatmung über  $\geq 6$  Stunden/Tag innerhalb der ersten 7 Tage vor Behandlung; Aktive virale Infektion (u.a. HIV, Hepatitis B/C); Gleichzeitige Behandlung mit bestimmten Medikamenten; Patienten mit Anti-AAV9 AK-titer  $> 1:50$ ; Abnorme Laborwerte, die als klinisch bedeutsam eingestuft werden (u.a. GGT, ALT, AST).

## **Patientenpopulation**

USA: 22 Kinder,  $< 6$  Monate mit der Diagnose SMA mit biallelischen SMN1-Mutationen (Deletion oder Punktmutationen) und einer oder zwei Kopien von SMN2.

EU: 33 Patienten mit SMA Typ 1 mit 2 SMN2 Kopien, 19 weibliche und 14 männliche Patienten. 14 Patienten mit 2 SMN2-Kopien, 15 Patienten mit 3 und 1 Patient mit 4 Kopien.

## **Intervention**

Einmalige intravenöse Infusion von Onasemnogene Abeparvovec ( $1 \cdot 1 \times 10^{14}$  vg per kg).

## **Primärer Endpunkt**

### **EU (Datenschnitt 11.06.2020):**

Unabhängiges Sitzen ( $\geq 10$  Sekunden)<sup>9</sup> bis zu einem Alter von 18 Monaten.

31/32 Patienten in der ITT-Population (96,9%) erreichten ein Alter von  $\geq 9,2$  Monaten. Zehn Patienten (31,3%) konnten  $\geq 10$  Sekunden ohne Unterstützung sitzen.

### **USA (Datenschnitt 31.12.2019):**

Koprimäre Wirksamkeitsendpunkte waren unabhängiges Sitzen für 30s oder länger (Bayley-III Item 26) bei der Nachkontrolle im Alter von 18 Monaten und Überleben (Fehlen von Tod oder permanenter Beatmung<sup>9</sup>) im Alter von 14 Monaten.

<sup>9</sup> Definiert als die Notwendigkeit entweder einer Tracheostomie oder  $\geq 16$  Stunden ventilatorischer Unterstützung pro Tag (nicht-invasiv) über  $\geq 14$  aufeinanderfolgende Tage in Abwesenheit einer akuten reversiblen Erkrankung und exklusive perioperativer Beatmung.



Diese Endpunkte wurden für die ITT-Population mit unbehandelten Säuglingen im Alter von 6 Monaten oder jünger (n=23) mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 (bialelische Deletion von SMN1 und zwei Kopien von SMN2) aus dem Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR)-Datensatz verglichen.

19 (86%) der 22 Patienten beendeten die Studie.

13 (59% [97.5%-KI 36–100]) von 22 Patienten erreichten ein funktionell unabhängiges Sitzen für 30 Sekunden oder länger im Alter von 18 Monaten versus keiner von 23 Patienten in der unbehandelten PNCR-Kohorte. Für die 14 Patienten (63,6%), die den Meilenstein „unabhängiges Sitzen über mindestens 30 Sekunden“ zu einem beliebigen Termin während der Studie erreicht haben, betrug das mediane Alter beim erstmaligen Erreichen 12,6 Monate (Bereich 9,2 bis 18,6 Monate).

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung<sup>10</sup> zeigte sich für den Ko-Primären Endpunkt ein signifikanter Vorteil für ZOLGENSMA mit einem RR von 46,96 [95% KI 2,926; 753,6] ( $p < 0.001$ ).

20 Patienten (91% [95%-KI 79-100]) überlebten frei von permanenter Beatmung im Alter von 14 Monaten versus 26% [95%-KI 8-44] ( $p < 0.0001$ ) in der unbehandelten PNCR-Kohorte. Dies blieb bis zum geplanten Studienende erhalten: 20 Patienten überlebten ereignisfrei bis zum Alter von 18 Monaten.

Diese Ergebnisse resultieren im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf in einem relativen Risiko (RR, [95% Konfidenzintervall]) von 6.77 [1.77; 25.97] ( $p < 0.001$ ).

### **Sekundäre Endpunkte**

#### **EU (Datenschnitt 11.06.2020):**

Überleben (Zeit bis zum Tod oder bis zum Bedarf an dauerhafter Beatmung) im Alter von 14 Monaten. Bis zu diesem Datenschnitt hatten 32/33 (97%) der eingeschlossenen Patienten ereignisfrei überlebt. Dabei überlebten 32/33 Patienten (97%) ereignisfrei bis zu einem Alter von  $\geq 10.5$  Monaten, 29/33 (87.8%) bis zu einem Alter von  $\geq 14$  Monaten und 20 /33 Patienten (60.6%) wurden ereignisfrei  $\geq 18$  Monate alt. Diese Ergebnisse liegen erheblich über dem natürlichen Verlauf, bei dem im Alter von 10.5 Monaten nur etwa 50% und im Alter von 14 Monaten nur etwa 25% der Patienten ereignisfrei überleben.

#### Motorische Meilensteine

Beim Erreichen motorischer Meilensteine, hatten 23/30 Patienten (76.7%) den Meilenstein Kopfkontrolle erreicht – wobei 3 Patienten laut klinischer Beurteilung zu Therapiebeginn eine Kopfkontrolle zeigten, 19/33 Patienten (58.0%) konnten sich vom Rücken auf die Seite drehen und 16/33 Patienten (48.0%) konnten mindestens 30 Sekunden ohne Unterstützung sitzen. Ein Patient konnte mit Unterstützung gehen.

#### CHOP-INTEND

Die mittlere Verbesserung des CHOP INTEND-Wertes betrug 5.9 (5.48), 10.1 (6.32), 13.3 (6.54), 14.9 (6.18) und 19.3 (7.78) Punkte zu Monat 1 (n = 31), Monat 3 (n = 29), Monat 6 (n = 27), Monat 9 (n = 23) und Monat 15 (n = 9).

#### **USA (Datenschnitt 31.12.2019):**

Anteil der Patienten, die im Alter von 18 Monaten ihre Gedeihfähigkeit beibehalten haben, und Anteil der Patienten, die im Alter von 18 Monaten von der Beatmungsunterstützung unabhängig waren.

18/22 Patienten (81,8%) überlebten unabhängig von ventilatorischer Unterstützung bis zu einem Alter von 18 Monaten. 9 (41%, [97.5% CI 21-100]) Patienten behielten ihre Gedeihfähigkeit (sekundärer Endpunkt; vs. 0 Patienten in PNCR) und 14 (64%) wiesen ein altersentsprechendes Gewicht im Alter von 18 Monaten auf. Insgesamt benötigten 15 (68 %) Patienten zu keinem Zeitpunkt der Studie eine Ernährungsunterstützung.

#### Motorische Meilensteine

<sup>10</sup> Im Vergleich zu Daten aus der PNCR- und NeuroNEXT-Studie



Zum finalen Datenschnitt hatten 17/20 Patienten (85,0%) den Meilenstein Kopfkontrolle erreicht. 13 Patienten (59,1%) konnten sich von der Rückenlage auf beide Seiten drehen. Ein Patient konnte im Alter von 12,9 Monaten mit und im Alter von 15,3 Monaten ohne Unterstützung gehen. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung ist nicht zu erwarten, dass Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, die Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung erlangen oder gehen lernen.

### CHOP-INTEND

21 (95%) Patienten erreichten einen CHOP-INTEND-Score von 40 Punkten oder mehr, 14 (64%) erreichten 50 Punkte oder mehr und fünf (23 %) erreichten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie 60 Punkte oder mehr. Die Verbesserungen der CHOP-INTEND-Scores betragen gegenüber dem Ausgangswert 6.9 Punkte (SD 5-35) nach einem Monat, 11.7 Punkte (SD 6-40) nach 3 Monaten und 14.6 Punkte (SD 7-04) nach 6 Monaten.

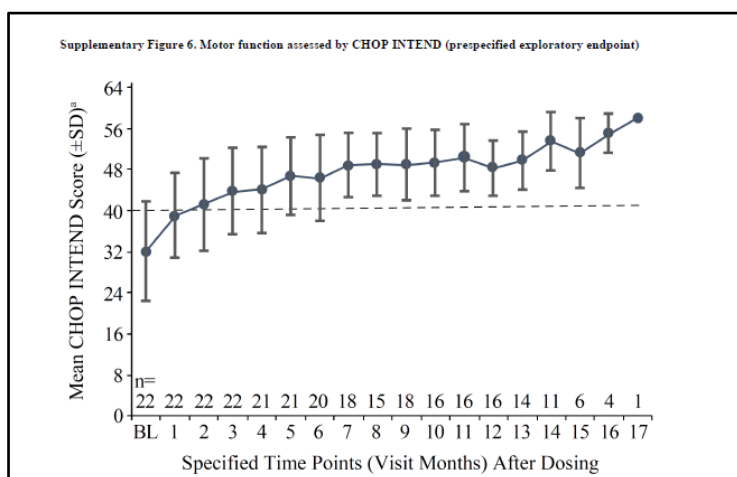


Abbildung 3: CHOP-INTEND Score Verlauf Day, John W. et al. 2021

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Sicherheit wurde anhand der Auswertung von unerwünschten Ereignissen, der Einnahme von Begleitmedikamenten, der körperlichen Untersuchungen, der Beurteilung der Vitalparameter, der kardiologischen Untersuchungen und der Laboruntersuchungen beurteilt.

Ein Patient starb im Alter von 7-8 Monaten aufgrund von Atemversagen, das als nicht mit ZOLGENSMA in Verbindung stehend betrachtet wurde. Ein weiterer Patient schied wegen eines schwerwiegenden UE (Atemnot) im Alter von 18 Monaten aus. Dieser Patient benötigte keine permanente Beatmung und wurde daher als ohne permanente Beatmung im Alter von 18 Monaten überlebt eingeschlossen.

Alle Patienten, die ZOLGENSMA erhielten, hatten mindestens ein UE (am häufigsten war Pyrexie). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Bronchiolitis, Lungenentzündung, Atemnot und Bronchiolitis durch Respiratory Syncytial Virus. Drei schwerwiegende UE standen im Zusammenhang mit der Behandlung oder standen möglicherweise damit in Zusammenhang (Zwei Patienten hatten erhöhte hepatische Aminotransferasen und einer hatte einen Hydrocephalus).

### Studie 3 – SPR1NT (CL-304)

Strauss, Kevin A. et al. *Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial*. Nature medicine 2022; 28 (7): 1381–1389

Strauss, Kevin A. et al. *Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial*. Nature medicine 2022; 28 (7): 1390–1397

### Post-hoc Analysen:

Shell, Richard D. et al. *Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with pre-symptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial*. *Neuromuscular disorders* : NMD 2023; 33 (8): 670–676

## Design

Abgeschlossene, offene, multizentrische, einarmige Studie der Phase III mit zwei Patientenkohorten in den Ländern Australien, Belgien, Kanada, Japan, UK und USA:

- Kohorte 1 (n = 14): Patienten mit 2 SMN2-Kopien.
- Kohorte 2 (n = 15): Patienten mit 3 SMN2-Kopien.

## Einschlusskriterien

- Alter  $\leq$  6 Wochen (42 Tage) zum Zeitpunkt der Behandlung.
- Patienten mit der genetischen Modifikation c.859G>C waren nicht ausgeschlossen, gingen aber nicht in die Auswertung ein.
- Fähigkeit dünnflüssige Flüssigkeiten zu schlucken, bestätigt über einen formalen Schlucktest.
- CMAP (Compound muscle action potential)  $\geq$  2mV zu Baseline.
- Gestationsalter 35-42 Wochen.
- Impfstatus entsprechend den aktuellen Empfehlungen.
- Genetische Diagnose für 2 oder 4 SMN2-Kopien

## Ausschlusskriterien

- Gewicht zur Screening-Visite  $<$  2 kg.
- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung  $<$  96 % im wachen oder schlafenden Zustand ohne zusätzlichen Sauerstoff oder respiratorische Unterstützung) zur Screening-Visite ( $<$  92 % bei Höhen von  $>$  1'000 m).
- Klinische Zeichen oder Symptome zum Screening-Zeitpunkt oder unmittelbar vor Gentransfer, die nach Einschätzung des Prüfarztes deutlich auf SMA hinweisen.
- Tracheostomie oder derzeitige prophylaktische Behandlung oder Bedarf an nicht-invasiver ventilatorischer Unterstützung zu irgendeinem Zeitpunkt und irgendeine Zeitdauer vor Screening oder während der Screening-Phase.
- Klinisch auffällige Laborwerte (GGT, ALT, AST oder Gesamtbilirubin  $>$  2 x ULN, Kreatinin  $\geq$  1,0 mg/dL, Hämoglobin  $<$  8 oder  $>$  18 g/dL, WBC  $>$  20'000 per ccm) vor Gentransfer. Patienten mit erhöhtem Bilirubinwert, der eindeutig einer Neugeborenen-Gelbsucht zugeschrieben werden kann, müssen nicht ausgeschlossen werden

## Patientenpopulation

Kohorte 1: 14 präsymptomatische Patienten mit 2 SMN2-Kopien (4 männliche [28.6%] und 10 weibliche [71.4%] Patienten);

Kohorte 2: 15 präsymptomatische Patienten mit 3 SMN-Kopien (6 männliche [40%] und 9 weibliche [60%] Patienten). Bei einem Patienten, der ursprünglich in Kohorte 2 eingeschlossen war, wurde später entdeckt, dass er 4 SMN2-Kopien hat. Dieser wurde weder als Teilnehmer der Kohorte 2 noch als Teil der ITT-Population gezählt, blieb jedoch in der Sicherheitspopulation.

## Intervention

Einmalige intravenöse Infusion von Onasemnogene Abeparvovec ( $1 \cdot 1 \times 10^{14}$  vg per kg)

## Primärer Endpunkt

Kohorte 1: Anteil der Patienten, die freies Sitzen (entsprechend der in den Bayley-Skalen verwendeten Definition) für  $\geq$  30 Sekunden bis zum Alter von 18 Monaten erreichen;

14/14 Patienten (100 %) erreichten im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten den primären Endpunkt „Freies Sitzen für  $\geq$ 30 Sekunden“, 78,6% der Patienten erreichten den Meilenstein innerhalb des normalen Entwicklungsfensters von  $\leq$  279 Tagen (gemäß WHO-Definition)

Kohorte 2: Anteil der Patienten, die freies Stehen (entsprechend der in den Bayley-Skalen verwendeten Definition) für  $\geq 3$  Sekunden bis zu einem Alter von 24 Monaten erreichen.

15/15 Patienten (100 %) erreichten im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten den primären Endpunkt „Freies Stehen für  $\geq 3$  Sekunden“, 93 % der Patienten erreichten den Meilenstein innerhalb des normalen Entwicklungsfensters.

## Sekundäre Endpunkte

### Kohorte 1:

- Anteil der Patienten, die überlebt haben und nicht dauerhaft beatmet werden mussten; Alle 14 Patienten der Kohorte 1 (2 SMN2 Kopien) und alle 15 Patienten der Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien) waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 11.06.2020 am Leben und frei von dauerhafter Beatmung (ereignisfrei). Dabei hatten 11/14 Patienten (78,6 %) der Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) ereignisfrei bis zu einem Alter von  $> 10,5$  Monaten überlebt, 7/14 (50,0 %) bis zu einem Alter von  $> 14$  Monaten und 7/14 Patienten (50,0 %)  $> 18$  Monate.

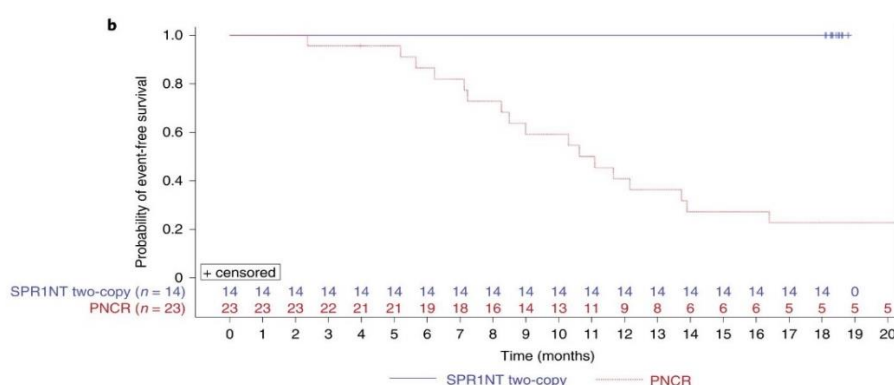


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm für das ereignisfreie Überleben in den SPR1NT-Zweikopien- (blaue Linie) und PNCR-Kohorten (rote Linie).  $n = 4$  Männer und  $n = 10$  Frauen; mittleres (SD) Alter bei Verabreichung: 20,6 (7,9) Tage (Strauss, Kevin A. et al. 2022).

- Weitere motorische Meilensteine Fünf der 14 Patienten (35,7 %) in der Kohorte 1 (2 SMN2-Kopien) erreichten ein freies Stehen  $\geq 3$  Sekunden und 4 Patienten (28,6 %) konnten  $\geq 5$  Schritte ohne Hilfe gehen.
- CHOP-INTEND Die mittlere Verbesserung des CHOP INTEND-Wertes (SD) betrug 3,9 (8,28), 13,0 (10,97) und 14,8 (8,08) Punkte zu Monat 1 ( $n = 14$ ), Monat 3 ( $n = 7$ ) und Monat 6 ( $n = 12$ ). 12/14 (85,7%) Patienten erreichten einen Score von  $\geq 60$  und alle Patienten erreichten einen Score von  $\geq 50$ .

Kohorte 2: Anteil der Patienten, die die Fähigkeit zeigen, alleine zu gehen, definiert als die Fähigkeit, mindestens fünf Schritte selbstständig zu gehen.

In Kohorte 2 (3 SMN2-Kopien) konnten 8/15 Patienten (53,3 %)  $\geq 3$  Sekunden allein stehen. Sechs Patienten (40%) konnten  $\geq 5$  Schritte ohne Hilfe gehen und 13 Patienten  $\geq 30$  Sekunden ohne Unterstützung sitzen.

## Post-hoc Analyse

### Post-hoc Analyse: «Komponenten der Bulbärfunktion»

In einer post-hoc Analyse wurde die Bulbärfunktion nach einer ZOLGENSMA-Infusion analysiert, dabei wurden die drei Komponenten Schlucken, Nahrungsaufnahme und Schutz der Atemwege berücksichtigt. Alle Patienten (29/29; 100 %) erfüllten alle Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts, der die erfolgreiche Rettung der Bulbärfunktion darstellt: keine Hinweise auf eine Schluckstörung, das Erreichen einer vollständigen oralen Ernährung und keine Nachweise einer Aspiration oder Aspirationspneumonie.

#### **Studie 4 – LT-002 (NCT04042025)**

Connolly, Anne M. et al. *Intravenous and Intrathecal Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Symptomatic and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Long-Term Follow-Up Study*. Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference 19-22.03.2023; Dallas, TX, USA

#### **Design**

LT-002 ist eine noch laufende LTFU-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit SMA, die im Rahmen einer durch AveXis bzw. Novartis Gene Therapies gesponsorten klinischen Studie mit ZOLGENSMA behandelt wurden, einschliesslich der Phase-III-Studien STR1VE-EU, STR1VE-US, STR1VE-AP (CL-306) und SPR1NT und der Phase-I- Studie STRONG. Weiterhin konnten mit ZOLGENSMA behandelte Patienten (intravenös oder intrathekal) aus zukünftigen Studien in die LTFU-Studie aufgenommen werden.

Die Studie STRONG umfasst ausschliesslich Patienten, die eine intrathekale (IT) Behandlung mit ZOLGENSMA erhalten haben.

Die Patienten der Studie LT-002 gingen von der Vorgänger-Studie in die LTFU-Studie über und werden bezüglich Sicherheit und anhaltender Wirksamkeit sowie dauerhaftem Ansprechen auf die Behandlung über einen Zeitraum von 15 Jahren (ab dem Zeitpunkt der ZOLGENSMA-Behandlung) nachbeobachtet werden. Follow-up Visiten erfolgen anfangs alle 2 Jahre (Jahr 0-2), danach jährlich (Jahr 3-5), anschliessend erfolgt bis zu Studienende ein jährlicher telefonischer Kontakt. Insgesamt sollen 308 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Studienstart war per 10. Februar 2020

Aktuell sind keine peer-Reviewten Publikationen verfügbar. Im Rahmen der MDA Clinical and Scientific Conference im März 2023 wurden von Connolly et al. Daten zum Schnittpunkt 23. Mai 2022 präsentiert. Die Daten vom 23.05.2023 wurden durch die Zulassungsinhaberin bereitgestellt und bisher nicht peer-reviewt publiziert.

#### **Endpunkte**

Die Wirksamkeit wird in der Studie LT-002 anhand folgender Parameter untersucht:

- Erreichen von Meilensteinen in der Entwicklung anhand der/des
  - «Developmental Milestone Checkliste» und Video Aufzeichnungen
  - HFMSE während der ersten 5 Studienjahre bei allen Patienten  $\geq$  24 Monate
  - «Bayley Scales of Infant and Toddler Development» während der ersten 5 Studienjahre bei allen Patienten  $\leq$  42 Monaten
  - Anwendung der «Raven's Progressive Matrices» während der ersten 5 Studienjahre bei allen Patienten  $>$  42 Monaten
  - «Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test (PediCat)» Assessment bei allen Patienten  $>$  42 Monaten und anschliessend jährliche Visiten bis Studienende
- Pulmonale Beurteilung
- Fragebogen zur Schluckfunktion
- Körperliche Untersuchungen

Die Sicherheit wurde in der Studie LT-002 anhand folgender Parameter untersucht:

- Patientenhistorie (demographisch und medizinisch)
- Erfassung von Begleitmedikation
- Körperliche Beurteilung, einschliesslich Grösse, Gewicht, Vitalparameter, Unterstützung bei Beatmung und Ernährung, neurologische Untersuchungen
- Inzidenz von UE, schwerwiegenden UE (SUE) und Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)
- Laborparameter
- Exploratorische Biomarker-Untersuchung
- Pulmonale Beurteilung
- Kardiale Untersuchungen, einschliesslich Elektrokardiogramm (EKG), ECHO und Troponin-I
- Observational-Phase Fragebogen

#### **Resultate zum Datenschnitt 23.05.2023**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts II vom 23.05.2023 waren 86 Patienten in die Studie LT-002 eingeschlossen, davon 68 Patienten in die IV-Kohorte und 18 Patienten in die IT-Kohorte.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 53.4 Monate (Min: 33.3, Max: 66.6) in der IV-Kohorte bzw. 56.60 Monate (Min 34.8, Max: 63.3) in der IT-Kohorte. Das mediane Alter der Patienten der IV-Kohorte lag bei 56.65 Monaten.

### Überleben

Insgesamt waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 66/68 Patienten der IV-Kohorte am Leben und ohne dauerhafte Unterstützung bei der Beatmung. Ein Patient verstarb, ein Patient war zwischen 07. Dezember 2021 und dem 11. Januar 2022 auf eine dauerhafte nicht-invasive Beatmung angewiesen. Beide Patienten waren zum Zeitpunkt der Gabe von ZOLGENSMA symptomatisch.

### Developmental Milestone Checkliste

Insgesamt erreichten 46/66 Patienten (69.7%) der IV-Kohorte mit mindestens einer Bewertung entweder einen neuen Meilenstein oder alle Meilensteine bereits in der Parent-Studie. Während des Nachbeobachtungszeitraums LT-002 erreichten 25/66 Patienten (37.9%) mindestens einen neuen Meilenstein in der Entwicklung und die Anzahl der Patienten, die alle Meilensteine erreichten, stieg von 21 Patienten (31.8%) in der Parent-Studie auf 31 Patienten (47.0%) während des Nachbeobachtungszeitraums.

*Tabelle 2: Meilensteine in der Entwicklung zum Datenschnitt 23.05.2023 der Studie LT-002 (Novartis Pharma Schweiz AG (27.03.2024) KeyFacts 21456 ZOLGENSMA NA n.B.)*

Meilensteine in der Entwicklung	Höchster erreichter Meilenstein in Parent-Studie n (%)	Höchster erreichter Meilenstein in Studie LT-002 n (%)
	IV N = 66	
Keine Meilensteine erreicht	2 (3,0)	0 (0,0)
Kopfkontrolle – B	3 (4,5)	1 (1,5)
Drehen auf beiden Seiten von Rückenlage – B	3 (4,5)	-
Sitzen mit Unterstützung – B	8 (12,1)	3 (4,5)
Sitzen ohne Unterstützung – B oder W	22 (33,3)	30 (45,5)
Krabbeln – B oder W	0 (0,0)	0 (0,0)
Hochziehen zum Stehen – B	0 (0,0)	0 (0,0)
Stehen mit Unterstützung – B oder W	2 (3,0)	0 (0,0)
Gehen mit Unterstützung – B oder W	1 (1,5)	0 (0,0)
Selbständiges Stehen – B oder W	1 (1,5)	1 (1,5)
Gehen ohne Unterstützung – B oder W	0 (0,0)	0 (0,0)

B = Bayley Scales, W = WHO-MGRS Definition.  
Bei 4 Patienten wurden die Meilensteine in der Langzeitstudie noch nicht bewertet, daher sind sie in dieser Tabelle nicht enthalten.

Unter den 66 Patienten mit mindestens einer Bewertung waren 26 präsymptomatische Patienten sowie 39 Patienten mit Symptomatik eingeschlossen (ein symptomatischer Patient konnte nicht korrekt der Parent-Studie zugeordnet werden und wurde von der Analyse der Meilensteine in der Entwicklung ausgeschlossen).

Alle 26 Patienten der präsymptomatischen IV-Kohorte erreichten den höchsten Meilenstein „selbstständiges Gehen“ entweder in der Parent-Studie (22 Patienten) oder während LT-002 (4 Patienten), 3 dieser 4 Patienten erreichten den höchsten Meilenstein vor oder ohne Add-on Therapie, ein Patient nach Add-on Therapie. Diese Ergebnisse für die präsymptomatische IV-Kohorte wurden bereits zum Datenschnitt I (23.05.2022) gezeigt und werden auch nach einem Jahr zum Datenschnitt II bestätigt.

Zum Datenschnitt II erreichten oder bewahrten 36 der 39 symptomatischen Patienten den Meilenstein des «Sitzens ohne Unterstützung» (23 Patienten während der Parent-Studie, 9 Patienten während LT-002 vor oder ohne Add-on Therapie sowie 3 Patienten nach Add-on Therapie).

### Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)

Unter den Patienten, für die mindestens zwei Bewertungen verfügbar waren (56 Patienten in der IV-Kohorte, 20 präsymptomatische Patienten und 35 Patienten mit Symptomen), konnte bei 95% der präsymptomatischen Kinder und bei 60% der symptomatischen Kinder eine klinisch signifikante Verbesserung von  $\geq 3$  Punkten im HFMSE-Score nachgewiesen werden. Davon wiesen 75% in der präsymptomatischen Kohorte sogar eine Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte auf. Diese Ergebnisse entsprechen einer deutlichen Steigerung der Verbesserungen im Vergleich zum Datenschnitt I.

#### Unterstützung bei Beatmung und Ernährung

In der präsymptomatischen IV-Kohorte benötigte auch nach weiteren 12 Monaten kein Patient eine Unterstützung bei der Beatmung oder der Ernährung (0/26). In der symptomatischen IV-Kohorte benötigten 37.5% (15/40) der Patienten weiterhin Unterstützung bei der Beatmung (mehrheitlich BiPAP) und 22.5% (9/40) der Patienten weiterhin Unterstützung bei der Ernährung. Kein Patient der IV-Kohorte benötigte eine invasive Beatmung.

Die meisten Patienten der IV-Kohorte konnten sich oral ernähren (86.6%). Nur ein Patient der IV-Kohorte wurde zum aktuellen Datenschnitt dauerhaft beatmet.

#### **Komedikation**

Insgesamt wurden 17 Patienten weiterhin mit einer Add-on Therapie behandelt, 9 Patienten erhielten EVRYSDI, 8 Patienten erhielten SPINRAZA. Insgesamt erhielten 51 Patienten (75,0 %) der IV-Kohorte niemals eine zusätzliche Therapie mit SPINRAZA und/oder EVRYSDI vor und/oder nach dem Einschluss in die Studie LT-002.

#### **Sicherheitsrelevante Aspekte**

In der IV-Kohorte erlitten 24 Patienten (35,8 %) mindestens ein TEAE. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Lungenentzündung (6 Patienten, 9,0 %) sowie bei jeweils 2 Patienten (3,0%) Bronchiolitis, Bronchitis, Husten, COVID-19, Dehydrierung, Gastroenteritis, metabolische Acidose Fieber, Atembeschwerden, Atemwegsinfektionen und Virusinfektionen; gemeldet bei jeweils 2 Patienten (3,2 %). Diese Ereignisse treten bei Kindern mit SMA aufgrund des zugrundeliegenden Krankheitsgeschehens häufig auf.

Die aufgetretenen AESI umfassten Hepatotoxizität (2 Fälle) und kardiale Nebenwirkungen (3 Fälle).

Bei 2 Patienten (3,0 %) der IV-Kohorte trat ein TEAE in Zusammenhang mit der Studienmedikation auf, welches sich bei beiden Patienten wieder vollständig zurückbildete (Veränderung der motorischen Funktion (Grad 1); Bronchiolitis (Grad 1). Bei einem Patienten zeigte sich ein schwerwiegendes TEAE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (Bronchiolitis Grad 1). Ein Patient mit Add-on Therapie (EVRYSDI) verstarb plötzlich zu Hause, der Todesfall wurde nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation klassifiziert. Weitere TEAE, aufgrund derer die Studienmedikation abgebrochen wurde, traten nicht auf.

#### **Real World Daten**

##### SwissReg-NMD

University of Berne 18.03.2024 *Swiss Registry for Neuromuscular Disorders Report*

##### Restore Registry

Servais, Laurent et al. *Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Apeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry*. Journal of neuromuscular diseases 2024; 11 (2): 425–442

Novartis Gene Therapies, Inc. 20.11.2023 *Safety and effectiveness update: Restore Registry*

##### French SMA Registry

Assistance Publique Hôpitaux de Paris 03.05.2023 *French SMA Registry Report*

#### **SwissReg-NMD**

Die Zulassungsinhaberin fasst die Resultate des SwissReg-NMD wie folgt zusammen:



[...] Die Datenerhebung nach der Behandlung mit Zolgensma® erfolgte in den ersten beiden Jahren 3 x jährlich und 2 x jährlich in den Folgejahren, dies entspricht den Anforderungen des BAG. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren insgesamt 165 Patienten mit SMA im Register eingeschlossen, davon 17 Patienten, die eine Therapie mit Zolgensma® erhalten haben. Die meisten der mit Zolgensma® behandelten Patienten wiesen SMA Typ 1 auf (alle SMA Typ 1 Patienten hatten 2 Kopien des SMN2-Genes) und waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts  $\geq 2$  Jahre alt.

Der vorliegende Report umfasst Behandlungsergebnisse für 14 mit Zolgensma® behandelte Patienten (10 Patienten mit SMA Typ 1 und 4 Patienten mit entweder SMA Typ 2 oder im präsymptomatischen Zustand), 3 Patienten wurden aufgrund unvollständiger Daten von der Analyse ausgeschlossen.

Die motorische Funktion wurde anhand der CHOP-INTEND-, HINE-2- und HFSME-Scores ausgewertet, für die Erhebung des Revised Upper Limb Module (RULM) und des 6-Minute Walk Tests (6MWT) lagen zu wenig Datenpunkte vor. Insgesamt wiesen 12/14 Patienten eine relevante Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im CHOP-INTEND-Score auf (mediane Veränderung des Scores um 26 Punkte im Vergleich zu Behandlungsbeginn). 7/9 Patienten konnten eine relevante Verbesserung um  $> 2$  Punkte im HFSME-Score (mediane Veränderung um 10 Punkte) erreichen. Die insgesamt 11 Patienten, für die eine Auswertung des HINE-2 Tests vorlag, erreichten eine mediane Veränderung des Scores um 8 Punkte. Alle 14 Patienten konnten nach der Behandlung mit Zolgensma® motorische Meilensteine hinzugewinnen. Kein Patient musste dauerhaft ( $> 16$ h pro 24h) invasiv beatmet werden. Eine Unterstützung bei der Ernährung benötigten 5/10 Patienten mit SMA Typ 1.

[...]

Insgesamt wurden unter Zolgensma® keine Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Behandlung beobachtet und es traten keine Todesfälle bei mit Zolgensma® behandelten Patienten auf. Die Auswertung der erhobenen Laborparameter (Thrombozytenzahl, Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST], Troponin-I und Bilirubin) ergab keine neuen Sicherheitssignale im Zusammenhang mit der Behandlung. [...]

Die folgende Graphik veranschaulicht die „impression of change“ der Patienten oder Betreuer:

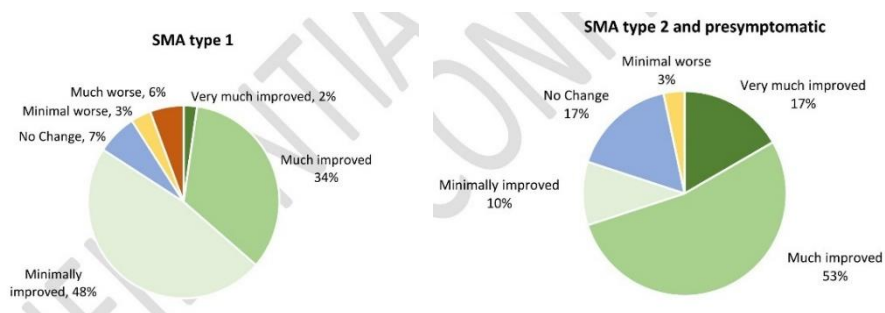


Abbildung 5: Eindruck der Patienten oder des Pflegepersonals über die Veränderung des Zustands des Patienten in den letzten 6 Monaten (PGI-I-Skala), berichtet von den behandelnden Ärzten (SMA Typ 1: n=10, 88 Nachuntersuchungen; SMA Typ 2 und präsymptomatisch: n=4, 30 Nachuntersuchungen).

## RESTORE Registry

Zusammenfassung der Zulassungsinhaberin:

Eine neu publizierte Auswertung des RESTORE Registers (Datenschnitt 23.05.2022) schloss 168 Patienten (82 präsymptomatische Patienten, 86 Patienten mit Symptomen) ein, die neben einer Behandlung mit Zolgensma® keine weiteren Therapien erhalten hatten und mehrheitlich 2 SMN2-Kopien (47,6 %) oder 3 SMN2-Kopien (41,7 %) aufwiesen. 98 Patienten wurden durch ein Neugeborenen Screening (NGS) identifiziert, 70 Patienten anhand der klinischen Diagnose. Die Patienten hatten bei Behandlungsbeginn ein medianes Alter von 3 Monaten, die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 37 Monate.

Alle Patienten profitierten von der Therapie mit Zolgensma®, was sich in höheren Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)-Scores widerspiegelte. Durch NGS identifizierte Patienten erreichten motorische Meilensteine wie «selbstständiges Sitzen  $\geq 30$  Sekunden» früher als Patienten mit Symptomen (medianes Alter 10,63 Monate vs. 20,03 Monate).



Der höchste Meilenstein «selbständiges Gehen» wurde allein von NGS-Patienten erreicht. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) waren mit dem aus klinischen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Zolgensma® konsistent [...].

Das aktuelle Update zur Wirksamkeit und Sicherheit von Zolgensma® aus dem RESTORE Register (berichteter Zeitraum 25.09.2018 bis 23.05.2023) umfasst 427 Patienten, die eine Therapie mit Zolgensma® erhalten haben, davon 206 Patienten, die Zolgensma® ohne vorherige Therapie mit Spinraza® oder Evrysdi® erhielten. Patienten mit jeglicher Anzahl an SMN2-Kopien wurden eingeschlossen. Insgesamt konnten die ausschliesslich mit Zolgensma® behandelten Patienten (mediane Beobachtungszeit 25,33 Monate) ihre motorischen Funktionen mehrheitlich beibehalten oder verbessern, gemessen anhand der CHOP-INTEND-, Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)- und Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFSME)-Scores (CHOP INTEND Gesamt-Score  $\geq$  40 Punkte: erreicht 29,6 %; beibehalten: 51,9 %; HINE-2 Zunahme  $\geq$  2 Punkte: 96,4 %, HFMSE Zunahme  $\geq$  3 Punkte: 78,3 %). Drei Monate nach Studieneintritt benötigten 95,7 % der Patienten weiterhin keine Unterstützung bei der Ernährung, dieser Anteil blieb auch über 6 Monate (95,8 %) bzw. 24 Monate stabil (93,3 %). [...]

### **French SMA Registry**

Zusammenfassung der Zulassungsinhaberin

Im französischen SMA-Register wurden im Zeitraum 30.01.2020 bis 01.02.2023 insgesamt 1.031 Patienten mit SMA (präsymptomatisch, SMA Typ 1 bis 4) aus 57 Zentren erfasst. Die Auswertung der Registerdaten umfasst 62 Patienten mit SMA Typ 1-3, die zum Datenschnitt vom 05.05.2023 mit Zolgensma® behandelt wurden. Von den insgesamt 1.019 in die Analyse eingeschlossenen Patienten erhielten nur zwei Patienten mit SMA Typ 1 und ein Patient mit SMA Typ 2 eine Add-on Therapie mit Evrysdi® zusätzlich zu Zolgensma®, 4 Patienten mit SMA Typ 1 erhielten zuerst Spinraza® gefolgt von Zolgensma®, was den geringen Anteil der Add-on Therapie im aktuellen Versorgungskontext im benachbarten europäischen Raum hervorhebt. Von den 62 mit Zolgensma® behandelten Patienten benötigte kein Patient eine dauerhafte invasive Beatmung, 38,3 % wurden nicht-invasiv beatmet, alle Patienten konnten oral ernährt werden. Insgesamt 40,0 % der Patienten erreichten den Meilenstein „Sitzen ohne Unterstützung“, 11,7 % der Patienten konnten „Stehen mit Unterstützung“. [32].

### **Sicherheit / Verträglichkeit<sup>11</sup>**

Die Sicherheit von Onasemnogen-Abeparvovec wurde bei 99 Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec in der empfohlenen Dosis ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg) erhielten, in 5 offenen klinischen Studien untersucht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Verabreichung waren erhöhte Leberenzyme (24.2%), Lebertoxizität (8.1%), Erbrechen (9.1 %), Thrombozytopenie (6.1%), erhöhtes Troponin (5.1%) und Fieber (5,1 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Verabreichung waren erhöhte Leberenzyme (24.2%), Lebertoxizität (8.1%), Erbrechen (9.1 %), Thrombozytopenie (6.1%), erhöhtes Troponin (5.1%) und Fieber (5,1 %),

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Leber- und Gallenerkrankungen

In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte, die mehr als das 2-Fache der ULN (und in manchen Fällen  $> 20 \times$  ULN) betrugten, bei 31 % der mit der empfohlenen Dosis behandelten Patienten beobachtet. Diese Patienten waren klinisch asymptomatisch und keiner der Patienten zeigte eine klinisch signifikante Erhöhung von Bilirubin. Erhöhungen der Serum-Transaminase bildeten sich gewöhnlich unter Prednisolon-Behandlung zurück und die Patienten erholten sich ohne klinische Folgeerscheinungen. In der Zeit nach der Markteinführung, ausserhalb von klinischen Studien, wurde von Kindern berichtet, die typischerweise innerhalb der ersten zwei Behandlungsmonate mit Onasemnogen-Abeparvovec trotz Einnahme von Kortikosteroiden, vor und nach der Infusion, Anzeichen und Symptome eines akuten Leberversagens (z.B. Gelbsucht, Koagulopathie, Enzephalopathie) entwickelten. Es wurden Fälle von akutem Leberversagen, einschliesslich Fälle mit Todesfolge berichtet.

##### Vorübergehende Thrombozytopenie

---

<sup>11</sup> gemäss Fachinformation Zolgensma (Stand 10.2023).

*In klinischen Studien wurde eine vorübergehende Verminderung der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert (6.1%) an mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung beobachtet und klang normalerweise innerhalb von zwei Wochen ab. Die Verminderung der Thrombozytenzahl war in der ersten Woche nach der Behandlung stärker ausgeprägt. Nach der Markteinführung wurden Fälle mit einem vorübergehenden Abfall der Thrombozytenzahl auf  $< 50 \times 10^9/l$  innerhalb von zwei Wochen nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec berichtet*

#### *Erhöhung der Troponin-I-Spiegel*

*Nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec wurden Erhöhungen der kardialen Troponin-I-Spiegel bis zu  $0,2 \mu\text{g/l}$  beobachtet. Im klinischen Studienprogramm wurden keine klinisch erkennbaren kardialen Befunde nach der Verabreichung von Onasemnogen-Abeparvovec beobachtet.*

#### *Immunogenität*

*In den klinischen Studien wurden die Anti-AAV9-Antikörpertiter vor und nach der Gentherapie gemessen. Alle Patienten, die Onasemnogen-Abeparvovec erhielten, hatten vor der Behandlung Anti-AAV9-Titer von oder unter 1:50. Mittlere Erhöhungen gegenüber dem Ausgangswert des AAV9-Titers wurden bei allen Patienten an allen Zeitpunkten bis auf einen beobachtet, und zwar in Bezug auf das AAV9-Peptid, was die normale Reaktion auf ein virales Nicht-Autoantigen ist. Einige Patienten zeigten AAV9-Titer, die oberhalb der Quantifizierungsschwelle lagen, die meisten dieser Patienten hatten jedoch keine potenziell klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Daher wurde kein Zusammenhang zwischen hohen Anti-AAV9-Antikörpertitern und dem Potenzial für Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsparametern festgestellt. In der klinischen Studie AVXS-101-CL-101 wurden 16 Patienten auf AAV9-Antikörpertiter untersucht: 13 hatten Titer unter 1:50 und wurden in die Studie aufgenommen; drei Patienten hatten Titer über 1:50, zwei von ihnen wurden nach Beendigung des Stillens erneut getestet, ihre gemessenen Titer lagen dann bei weniger als 1:50 und beide wurden in die Studie aufgenommen. Es gibt keine Informationen darüber, ob bei Müttern, die möglicherweise seropositiv für Anti-AAV9-Antikörper sind, das Stillen eingeschränkt werden sollte. Vor der Behandlung mit Onasemnogen-Abeparvovec hatten alle Patienten einen AAV9-Antikörpertiter kleiner als oder gleich 1:50 und zeigten anschliessend einen Anstieg der AAV9-Antikörpertiter auf mindestens 1:102'400 und bis zu mehr als 1:819'200.*

*Der Nachweis einer Antikörperbildung hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Häufigkeit der Antikörper-Positivität (einschliesslich neutralisierender Antikörper) in einem Test durch mehrere Faktoren wie Testmethodik, Probenhandling, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankungen beeinflusst sein. Kein mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelter Patient zeigte eine Immunreaktion auf das Transgen.*

#### **Medizinische Leitlinien**

Gegenwärtig beschreibt die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie<sup>12</sup> für die Behandlung der SMA alle drei verfügbaren Therapien ohne spezifische Empfehlungen bezüglich deren Anwendung zu machen. Da keine Daten zum Vergleich der Therapien vorliegen, werden diesbezüglich ebenfalls keine Empfehlungen gemacht. UpToDate beschreibt die Behandlung der SMA ebenfalls ohne spezifische Empfehlungen. Da die Deutsche Leitlinie vom 2020 stammt, ist im Folgenden nur die UpToDate-Leitlinie aufgeführt:

#### **UpToDate 04.2024 Spinal muscular atrophy**

##### DISEASE-MODIFYING THERAPY

*Treatment for SMA has been mainly supportive, but disease-modifying therapy (DMT) with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, and risdiplam is now available.*

*Approach to choosing DMT — For infants and very young children (age  $< 2$  years) with SMA who are not ventilator-dependent, we recommend offering treatment with DMT using either nusinersen, onasemnogene abeparvovec, or risdiplam where these are available. **The efficacy of***

---

<sup>12</sup> GNP 01.12.2020 S1-Leitlinie: Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie.

**onasemnogene abeparvovec for children two years of age and older is unknown.** For older children (age  $\geq 2$  years) and adults with moderate symptoms of SMA, we suggest treatment with nusinersen or risdiplam. The choice among these treatments should be individualized according to drug cost, availability, adverse effect profile, burden of administration, and patient values and preferences, using a process of shared decision-making. [...]

Short-term trials have shown modest efficacy for these treatments in a disease that, left untreated, leads to profound disability and death. However, these therapies are extraordinarily expensive. **Direct comparisons between these drugs are lacking.**

Children or adults who are ventilator-dependent, need enteral feeds, or have severe contractures or scoliosis may be too debilitated to derive benefit from these disease-modifying therapies. Given the uncertain benefit and unknown long-term risks for individuals with very advanced SMA (eg, those on chronic assisted ventilation) and older children and adults with mild SMA, we advise individualized treatment decisions for these patients. As an example, a patient with impending loss of ambulation may place a higher value on potential benefits and a lower value on the burden and harms of treatment, while an adult with mild symptoms may place a higher value on avoidance of burdens and harms of treatment until more is known about disease-modifying drugs in this setting.

[...]

**Preliminary studies suggest that combination therapy using agents with different mechanisms of action (eg, onasemnogene and nusinersen) may be beneficial for SMA, but larger and longer-term studies are needed to determine the feasibility of this approach.**

#### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Dem BAG liegen keine aktuellen direkte oder indirekte Vergleichsstudien vor.

Nach Abschluss der Phase-I-Studie CL-101 wurde ein indirekter Vergleich auf Basis der zu diesem Zeitpunkt aktuellsten Evidenz für ZOLGENSMA und SPINRAZA durchgeführt. Die Autoren der Studie<sup>13</sup> führten 2019 einen indirekten Vergleich der Daten bezüglich Gesamtüberlebens, ereignisfreien Überlebens, Verbesserung der motorischen Funktion und Erreichen motorischer Meilensteine (Kopfkontrolle, Umdrehen und Sitzen ohne Hilfe) der klinischen Studien (CL-101 und ENDEAR (NCT02193074) mit Hilfe von frequentistischen und Bayes'schen Ansätzen durch und schlossen auf eine möglicherweise bessere Wirksamkeit von Zolgensma. Aktuell gibt es keine Vergleichsstudie mit Risdiplam.

#### Add-on Therapien

Die aktuelle Datenlage lässt wenig Rückschlüsse für oder gegen den Einsatz von Kombinationstherapien zu. Die Lanzeitstudien LT-001 / LT-002 weisen zum Datenschnitt vom Mai 2023 50% resp. 25% laufende Komedikation mit Nusinersen oder Risdiplam auf. Hinsichtlich der bereits kleinen Stichprobengrösse wird eine Interpretation der Daten hinsichtlich der Effekte einer Komedikation erschwert. Gemäss ZulassungsinhaberIn spricht eine Analyse der entsprechenden Subgruppen in LT-002<sup>14</sup> gegen eine zusätzliche Wirkung einer Add-on Therapie:

<sup>13</sup> Dabbous, Omar et al. *Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1.* Advances in therapy 2019.

<sup>14</sup> Connolly, A.M et al. *Intravenous and Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Symptomatic and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Long-Term Follow-Up Study.* Poster Nr. 153. MDA Conference 2023 19-22.03.2023;

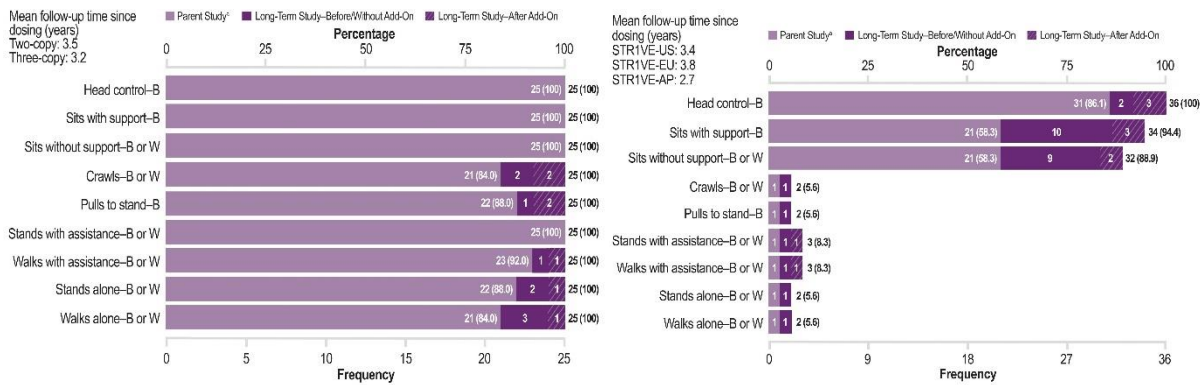


Abbildung 6: LT-002 Datenanalyse: [Links](#): Erreichte Entwicklungsmeilensteine präsymptomatische Patienten (n=25) unter Berücksichtigung eventueller Add-on-Therapien. [Rechts](#): Erreichte Meilensteine bei Symptomatischen Typ 1 Patienten (n=36). (Connolly, A.M et al. MDA Conference 2023 19-22.03.2023;)

2024 wurde ein Update des EU Konsenserklärung zur SMA-Gentherapie publiziert<sup>15</sup> in welcher Kombinationstherapien mit der aktuellen Datenlage nicht empfohlen werden:

*In absence of convincing evidence of published superiority of the combination of two disease-modifying treatments (e.g. gene therapy and nusinersen; or gene therapy and risdiplam), combinatorial therapies cannot be recommended at the moment. [...]*

Voting results: Fully agree: 18 (95 %), partly agree 1 (5 %)

*[...] While bridging might be appropriate in specific situations where one therapy is not readily available, our statement refers to the simultaneous use of two treatments. Although some clinical trials and publications report on the combination of different disease-modifying treatments (e.g. nusinersen or risdiplam after onasemnogene abeparvovec), they do not conclusively prove that a combination is superior to any single treatment due to the lack of an adequate control group [...] In addition, the significant cost of disease-modifying treatments questions the cost-effectiveness and the sustainability of this strategy, especially when the cost of the drug is added to the cost of standard of care*

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Ergebnisse der klinischen Studien mit ZOLGENSMA zeigten im indirekten Vergleich mit dem natürlichen Verlauf ein besseres Überleben und eine bessere motorische Entwicklung bei präsymptomatisch behandelten oder Typ 1-Patienten mit frühem Symptombeginn. Die eintretenden Effekte (erreichte Meilensteine, CHOP-INTEND-Scores) erweisen sich im Zeitverlauf über einen Median von 7.52 Jahren als stabil. Mit den aktualisierten Daten wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Peer-reviewt publiziert wurden bis anhin die Daten der LT-001 Studie für 13 Patienten mit einem medianen Follow-Up von 5.2 Jahren. Die von Novartis eingereichten nicht publizierten Langzeitdaten liegen für 68 Patienten im Median bei 4.4 Jahren (LT-002) und 10 Patienten im Median bei 7.52 Jahren (LT-001). Das Volumen an Real-World-Daten ist gestiegen und unterstützt die bisherigen Erkenntnisse zur Therapie mit Zolgensma bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.

In beiden Studien werden Patienten (LT001 50% und LT002 25%) aktuell mit weiteren Therapien behandelt, was die Interpretation der Studienresultate erschwert. Da es sich bei allen Studien um unkontrollierte Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene potentiell hoch. Es liegen keine direkten Vergleiche mit weiteren Therapien und ebenfalls keine verlässlichen Daten zu möglichen Kombinationstherapien vor. Daten zur Wirksamkeit bei unterschiedlicher Krankheitsausprägung liegen ebenfalls nur eingeschränkt vor.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit aufgrund obiger Erwägungen unter folgenden Bedingungen weiterhin als befristet erfüllt:

<sup>15</sup> Kirschner, Janbernd et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society 2024.

- Aufgrund der noch offenen Fragen bezüglich der Wirksamkeit von Zolgensma verpflichtet sich die ZulassungsinhaberIn darauf hinzuwirken, dass die Schweizer Patienten in einem Register erfasst werden (siehe Auflagen).
- Basierend auf den noch unvollständigen Daten verpflichtet sich die ZulassungsinhaberIn weiterhin für eine finanzielle Risikoverminderung bei fehlendem Therapienutzen nach einer Verabreichung von ZOLGENSMA. Der fehlende Therapienutzen soll anhand von den Endpunkten Tod, Dauerbeatmung, permanenter Dauerbeatmung oder dem Nichterreichen von Meilensteinen gemessen werden. (siehe Wirtschaftlichkeit und Auflagen).

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten; die empfohlene Dosis beträgt  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg KG.

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

Vor der Verabreichung von ZOLGENSMA muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden.

Es wird empfohlen, 24 Stunden vor der Infusion von ZOLGENSMA ein immunmodulatorisches Therapieregime einzuleiten:

#### *Immunmodulatorisches Therapieregime*

*Nach der Anwendung von Onasemnogen-Abeparvovec wird eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9) erfolgen [...]. Dies kann zu einer Erhöhung der Leberaminotransferasen, Erhöhungen der Troponin I-Spiegel oder einer Verminderung der Thrombozytenzahlen führen [...]. Zur Abschwächung der Immunantwort wird eine Immunmodulation mit Kortikosteroiden empfohlen. Wenn möglich, sollte der Impfplan des Patienten an die begleitende Kortikosteroid-Gabe vor und nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec angepasst werden [...].*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Behandlung mit ZOLGENSMA sorgfältig überlegt werden. Eine Dosisanpassung sollte nicht in Betracht gezogen werden.

#### **Therapiestart**

Die Fachinformation zeigt auf, dass nach der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec eine Immunreaktion gegen das Kapsid des adeno-assoziierten viralen Vektors vom Serotyp 9 (AAV9) erfolgt. Um diese möglichst zu minimieren, sind vor einer allfälligen Verabreichung von ZOLGENSMA die AAV9-Titer verpflichtend zu bestimmen.

Die Fachinformation führt unter Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen dazu Folgendes aus:

#### *Vorbestehende Immunität gegen AAV9*

*Nach natürlicher Exposition kann es zur Bildung von Anti-AAV9-Antikörpern kommen. Es gibt mehrere Studien zur Prävalenz von AAV9-Antikörpern in der Gesamtpopulation, die hinsichtlich einer vorherigen AAV9-Exposition in der pädiatrischen Population eine niedrige Rate aufweisen. Die Patienten sollten vor der Infusion von Onasemnogen-Abeparvovec auf das Vorhandensein von AAV9-Antikörpern getestet werden. Eine Nachtestung kann durchgeführt werden, wenn die AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Onasemnogen-Abeparvovec sicher und wirksam verabreicht werden kann, wenn die Anti-AAV9-Antikörpertiter über 1:50 liegen (siehe Abschnitte «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).*

## **Bridging-Therapie**

Es kann nach Geburt bis zu 6 Monate dauern, bis die AAV9-Antikörper-Titer einen Wert unter 1:50 erreichen. In einem Zeitraum von einem halben Jahr kann es bereits zu einem grossen Verlust der motorischen Funktionen kommen. Daher werden durch die Experten in einem off Label-Setting möglicherweise entweder Risdiplam oder Nusinersen als Bridging-Therapie eingesetzt mit der Intention einer Verschlechterung des Zustandes vor der ZOLGENSMA-Gabe entgegenzuwirken.

## **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

### **Swissmedic**

Swissmedic hat die Zulassung für ZOLGENSMA per 28. Juni 2021 gestützt auf Artikel 9a des Heilmittelgesetzes (HMG) befristet bis zum 27. Juni 2023 erteilt. Per 14. September 2023 wurde die Überführung in eine reguläre Zulassung verfügt:

**EMA** (Assessment report 26/03/2020): Das Gesamt-Nutzen-Risiko-Verhältnis von ZOLGENSMA erweist sich als positiv. Jedoch wird die ZulassungsinhaberIn zur weiteren Charakterisierung und Kontextualisierung der Ergebnisse aufgefordert, einschliesslich der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von ZOLGENSMA, ein prospektives Beobachtungsregister AVXS-101-RG001 gemäss einem vereinbarten Protokoll durchzuführen und die Ergebnisse vorzulegen.

Der EMA-Bewertungsbericht weist darauf hin, dass langfristig die Sicherheitsangaben in Bezug auf die Gentherapie weiterhin unbestimmt bleiben. Dies betrifft vor allem die mögliche Karzinogenität. Folgende Massnahmen werden als notwendig erachtet, um die fehlenden Sicherheitsdaten zu vervollständigen: Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie Verträglichkeit einer Einzeldosis von ZOLGENSMA bei Patienten, die jünger als 6 Monate alt sind, sollten die endgültigen Daten der Studien CL-303, Zwischen- und Abschlussdaten der Studie CL-302 und Studie CL-304 vorgelegt werden.

### **FDA**

*«The US FDA granted Fast Track Status for AVXS-101 on 27 Sep 2013, Orphan Drug Designation on 30 Sep 2014, and Breakthrough Therapy Designation on 15 Jul 2016. A Biologics License Application was submitted on 01 October 2018 and AVXS-101 was authorized on 24 May 2019 as Zolgensma® for the “treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene” by IV administration».*

Des Weiteren sollte die ZulassungsinhaberIn eine weitere Bewertung der Spezifikationen des Produktes durchführen, wenn primäre und wichtige sekundäre Endpunktdaten von zusätzlichen Patienten mit 2 Kopien von SMN2 vorliegen (d. h. nach Abschluss der Kohorte 1 von CL-302 und CL-304).

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

### **IQWiG und G-BA**

Nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde seitens G-BA und IQWiG eine reguläre Nutzenbewertung (nicht mehr als Orphan Drug) durchgeführt. Im Beschluss vom 04.11.2021 konnte von der G-BA aufgrund fehlender direkter Vergleichsdaten für keine der Populationen gegenüber SPINRAZA bzw. SPINRAZA oder BSC ein Zusatznutzen belegt werden. In der Nutzenbewertung des IQWiG vom 12.08.2021 inkl. Addendum vom 15.10.2021 konnte ebenfalls aufgrund fehlender Vergleichsdaten kein Zusatznutzen belegt werden.

Der G-BA ist unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung zu seiner Bewertung gelangt. Zu Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 äussert sich der G-BA wie folgt:

*„Aufgrund der genannten grossen Unsicherheiten sind die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zwischen Onasemnogen-Abeparvovec und Nusinersen für die Nutzenbewertung von Onasemnogen-Abeparvovec ungeeignet und können entsprechend nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

*Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der*

*medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Onasemnogen- Abeparvovec für Patientinnen und Patienten mit 5q-SMA Typ 1 eine relevante Therapieoption darstellen. “*

Für die anderen SMA-Typen konnte die ZulassungsinhaberIn keine Daten einreichen, weshalb auch der G-BA zum Schluss kommt, dass ein Zusatznutzen jeweils nicht belegt ist. Jedoch attestiert der GBA auch bei den anderen SMA-Typen, dass unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Onasemnogen-Abeparvovec, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität Onasemnogen-Abeparvovec für diese Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption darstellen kann.

#### ICER 03.04.2019 *Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value*

Im Schlussbericht von ICER wird erwähnt, dass Unsicherheit über die Dauer der Expression der neuartigen Gentherapie besteht, die den Patienten einen lebenslangen Nutzen bringen kann. Andererseits ist bei nachlassender Expression im Laufe der Zeit der anschliessende Behandlungspfad unklar. Bei Antikörperbildung gegen das AAV ist eine weitere Verabreichung von ZOLGENSMA nicht mehr möglich. In Bezug auf die Lebertoxizität ist es wichtig, die Leberfunktion bei mit ZOLGENSMA behandelten Patienten zu überwachen. Der Bericht weist darauf hin, dass es sich bei den Studien um ein single-arm Design handelt mit einer kleinen Anzahl an Patienten/Probanden. Vergleiche mit historischen Kontrollen können die wahrgenommenen Behandlungseffekte verstärken, insbesondere, wenn sich die Versorgungsstandards im Laufe der Zeit verbessern oder wenn es einen variablen natürlichen Verlauf gibt.

#### NICE 19.04.2023 *Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy* und

#### NICE 19.04.2023 *Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy*

Aus Sicht der NICE-Experten ist es klinisch plausibel, dass die gewonnenen motorischen Meilensteine aufrechterhalten werden können.

Aufgrund der Zunahme der Körpergrösse und -masse durch das normale Wachstum ist es aber nicht ausgeschlossen, dass die Muskelkraft ungenügend wird, um grobmotorische Fähigkeiten aufrechtzuerhalten, was zu einem effektiven Verlust der Fähigkeiten im Laufe des Lebens führen kann. Die Daten zur Langzeiteffektivität bleiben begrenzt.

Empfohlen wird die Anwendung von ZOLGENSMA bei Typ 1-SMA Patienten in folgenden Fällen:

- *they are 6 months or younger, or*
- *they are aged 7 to 12 months, and their treatment is agreed by the national multidisciplinary team.*

*It is only recommended for these groups if:*

- *permanent ventilation for more than 16 hours per day or a tracheostomy is not needed*
- *the company provides it according to the commercial arrangement.*

Spezifisch für präsymptomatische Patienten hat das NICE im April 2023 eine Aktualisierung der Bewertung vorgenommen:

*“Onasemnogene abeparvovec is recommended as an option for treating presymptomatic 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a biallelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene in babies aged 12 months and under. It is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement”*

#### SMC

SMC befürwortet in seiner Bewertung vom 08.03.2021 die Anwendung von ZOLGENSMA im Rahmen eines Patient Access Schemes (PAS) bei folgenden Patienten: *„patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA type 1, or pre-symptomatic patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene, where patients are expected to develop SMA type 1”*



## NCPE

NCPE empfiehlt im Schlussbericht von 02.04.2021 von der Erstattung von Zolgensma® abzusehen, ausser wenn die Kosten-Effektivität gegenüber bestehenden Therapien verbessert werden kann.

## HAS

HAS empfiehlt in der Bewertung vom 16.12.2020 die Erstattung von ZOLGENSMA bei folgenden Patienten «*patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2*» wie folgt:

„ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique :

- des patients atteints de SMA de type I,
- des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 1 à 2 copies du gène SMN2. »

Die Erstattung wird nicht empfohlen bei folgenden Patienten: «*patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type III*»

Auch die erneute Bewertung vom 08.09.2021 kommt zur gleichen Schlussfolgerung. Eine erneute Überprüfung vom 25.05.2023 enthält folgende Bewertung:

*Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) :*

- *chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2,*
- *avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou de type 2 ».*

« *Place dans la stratégie thérapeutique :*

- *Chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 : il s'agit d'un traitement de 1ère intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).*
- *Chez les patients atteints d'une SMA de type 1 : il s'agit d'un traitement de 1ère intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam).*
- *Chez les patients atteints d'une SMA de type 2 : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvo-vec) est une option thérapeutique, mais il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) ou EVRYSDI (risdiplam).*
- *Chez les patients atteints d'une SMA de type 3 : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvo-vec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique »*

ASMR :

- *Patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 et les patients atteints d'une SMA de type 1 : un progrès thérapeutique dans la prise en charge*
- *Patients atteints d'une SMA de type 2 : pas de progrès dans la prise en charge*
- *Patients atteints d'une SMA de type 3 : sans objet «*

## CADTH 26.03.2021 ZOLGENSMA - CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation

**ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA — NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA INC.)**  
Indication: Spinal muscular atrophy

### **RECOMMENDATION**

The CADTH Canadian Drug Expert Committee recommends that onasemnogene abeparvovec be reimbursed for the treatment of pediatric patients with 5q spinal muscular atrophy with biallelic mutations in the survival motor neuron 1 gene, only if the following conditions are met.

### **Conditions for Reimbursement**

#### **Initiation criteria**

1. Genetic documentation of 5q spinal muscular atrophy with biallelic mutations in the survival motor neuron 1 gene.
2. Patients who are:
  - 2.1. symptomatic or pre-symptomatic with one to three copies of the survival motor neuron 2 gene
  - 2.2. 180 days of age or younger
  - 2.3. not currently requiring permanent feeding or ventilatory support (either invasive or non-invasive).

#### **Prescribing conditions**

1. Patient must be under the care of a specialist with experience in the diagnosis and management of spinal muscular atrophy.
2. Reimbursement is limited to one lifetime administration of onasemnogene abeparvovec.

#### **Pricing conditions**

1. A reduction in price.

## Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten durch die ZulassungsinhaberIn eingereicht.

## Medizinischer Bedarf

Trotz der jüngsten Innovationen in der Behandlung der SMA besteht weiterhin ein erheblicher ungedeckter Bedarf an einer kausalen Behandlung der Patienten. Der Bedarf an Behandlungsoptionen ist auch aktuell noch gross, weil die Patienten zwar länger überleben, jedoch weiterhin eine erhebliche Morbidität im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden SMA aufweisen.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Insgesamt wurde ein Zusatznutzen für die Zolgensma-Therapie gegenüber BSC gezeigt. Das Ausmass des Zusatznutzens ist jedoch aufgrund der bestehenden Evidenz mit vielen Unsicherheiten verbunden (Wirksamkeit in Abhängigkeit des Krankheitstypes, Wirksamkeitsvergleich mit weiteren Therapien).

Basierend auf den obigen Erwägungen erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit weiterhin unter folgenden Bedingungen als befristet erfüllt:

- Kombinationstherapien mit anderen SMA-spezifischen Gentherapien / auf die SMN-Proteine einwirkende medikamentöse Behandlungen werden nicht vergütet
- Bridging-Therapien werden vergütet. Die ZulassungsinhaberIn verpflichtet sich einen Anteil der Kosten der Bridging-Therapien zu übernehmen.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- Es werden die APV-Preise in der SL als FAP aufgeführt. Der FAP liegt über den wirtschaftlichen Preisen. Die Differenz zum wirtschaftlichen Preis ist durch eine Rückerstattung an die Krankenkassensicherer auszugleichen. zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Lös, 2x1013 vg/ml, Set 1 Stk.	Fr. 1'748'663.55	Fr. 1'794'436.60

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.08.2027

*„Zur Behandlung von Patienten bis zum Alter von zwei Jahren mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder zur Behandlung von Patienten bis zum Alter von zwei Jahren mit 5q-assoziiertes SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens nach Kostengutsprache durch die IV-Stelle nach vorgängiger Konsultation des regionalärztlichen Dienstes (RAD).*

*ZOLGENSMA darf nur in spezialisierten neuromuskulären Zentren des Netzwerks Myosuisse (siehe z.B. [www.fsrm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse](http://www.fsrm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse)) von einem Facharzt der Neurologie/Neuropädiatrie verschrieben und im Rahmen eines stationären Aufenthaltes verabreicht werden. Das behandelnde medizinische Personal muss zwingend Erfahrung mit der Diagnostik und der Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie haben.*

*Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, die erforderlichen Daten laufend im Schweizer Register für neuromuskuläre Erkrankungen Swiss-Reg-NMD (<https://www.swiss-reg-nmd.ch/>) zu erfassen.*

*Alle mit ZOLGENSMA behandelten Patienten werden vom behandelnden Facharzt für Neurologie im spezialisierten Zentrum regelmässig nach den Beurteilungsparametern bzw. nach dem Ansprechen auf das Präparat untersucht, dabei werden dem Alter und motorischen Fähigkeiten entsprechend Assessments durchgeführt und im Register erfasst. Je nach Krankheitsstadium werden der 6MWT, der HFMS, der RULM, der HFMS, der CHOP-INTEND und die Lungenfunktion (VC,*

FEV1) - im ersten Jahr alle 4 Monate, im zweiten Jahr alle 6 Monate und ab dem dritten Jahr jährlich - erfasst und im Register nachgeführt.

Die Untersuchungen erfolgen zu Behandlungsbeginn und danach in der Regel im ersten Jahr alle 4 Monate, im zweiten Jahr alle 6 Monate und ab dem dritten Jahr jährlich.

Ausgeschlossen sind:

- Patienten mit SMA-Typ 0 und IV sowie alle spinalen und neuralen Muskelatrophien, die nicht auf eine Gendeletion oder -mutation auf Chromosom 5q zurückzuführen sind; Patienten, die eine Dauerbeatmung (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt) oder die Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie haben.
- Zolgensma darf nicht vor, nach oder zusammen mit einer für SMA spezifischen Gentherapie angewendet werden. Zolgensma darf nicht zusammen mit einer anderen auf die Expression der SMN-Proteine einwirkende medikamentöse Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) verabreicht werden. Ausgenommen von dieser Regelung sind sog. Bridging-Therapien während maximal 6 Monaten.

Folgende Kriterien definieren einen fehlenden Therapienutzen, welche eine Rückvergütungspflicht durch die Novartis Pharma Schweiz auslösen:

- a) Tod aufgrund einer Verschlechterung der SMA, oder
- b) Patienten, die neu eine invasive Dauerbeatmung (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt, dokumentiert mittels CHOP Code bei stationärer Behandlung, bzw. Ablesen des Beatmungsgeräts bei ambulanter Behandlung) brauchen, oder
- c) Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie, bei gleichzeitiger Verschlechterung der motorischen Funktionen gemäss einem der unten genannten motorischen Scores;
- d) Gesamtverschlechterung der motorischen Funktion in 2 unterschiedlichen motorischen Scores (Ausnahme CHOP-INTEND als einziges Kriterium bei schwer beeinträchtigten Patienten), bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Messungen, ohne alternative Begründung für die Verschlechterungen:
  1. Patienten im Alter von unter 2 Jahren: CHOP-INTEND (> 4 Punkte); RULM (> 3 Punkte)
  2. Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren: HFMSE (> 3 Punkte); RULM (> 3 Punkte)

(CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM = Revised Upper limb Module)

Die Novartis Pharma Schweiz AG erstattet der Invalidenversicherung (resp. subsidiär der Krankenkasse i.S. Art. 27 KVG) auf deren erste Aufforderung hin für jedes bezogene Set ZOLGENSMA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Weiter übernimmt die Novartis Pharma Schweiz AG einen festgelegten Anteil anfallender Kosten von Bridging-Therapien bei hohen AAV9 Titer. Sie gibt die Höhe der Rückerstattung bekannt.”,

- mit folgenden Auflagen:

#### Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 2. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ZOLGENSMA ab dem 01. September 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen:

- Sämtliche verfügbaren aktualisierten Daten aus klinischen Studien zu ZOLGENSMA
- Real World-Daten zu ZOLGENSMA sowie die aktuellsten Register-Reports der Swiss-Reg-NMD, RESTORE-REGISTRY, French SMA Registry und SMartCARE-Register.

### Wirksamkeit

- Die ZulassungsinhaberIn wirkt darauf hin, dass die Ärzte die benötigten Daten im Register erfassen und wirkt darauf hin, dass die Invalidenversicherung jährlich einen Auszug folgender Daten der Patientinnen und Patienten, die ZOLGENSMA erhalten haben, aus dem Schweizer Register für neuromuskuläre Erkrankungen SwissReg-NMD erhält:
  - Alter, Typ und Anzahl aller Patientinnen und Patienten, die seit Aufnahme von ZOLGENSMA in die GG-SL die Gentherapie erhalten haben sowie die folgenden Parameter pro Patientin/Patient:
    1. Im ersten Jahr alle 4-monatlichen Resultate der Behandlung (6MWT, HFSME, RULM, HFSM, CHOP-INTEND, VC, FEV1), gegliedert nach SMA-Typ.
    2. Im zweiten Jahr die 6-monatlichen Resultate der Behandlung (6MWT, HFSME, RULM, HFSM, CHOP-INTEND, VC, FEV1), gegliedert nach SMA-Typ.
    3. Ab dem dritten Jahr die jährlichen Resultate der Behandlung (6MWT, HFSME, RULM, HFSM, CHOP-INTEND, VC, FEV1), gegliedert nach SMA-Typ.
    4. Angaben zur Lungenfunktion: Wie lange (Anzahl h) wird der Patient beatmet in 24h? Musste die Beatmung intensiviert werden?
    5. Detaillierte Angaben bei Verschlechterung der Krankheit.
    6. Anzahl Nebenwirkungen, inkl. Beschreibung der Nebenwirkungen.

Die Invalidenversicherung hat der Novartis Pharma Schweiz AG bei der Anforderung der Zahlung einer Rückvergütung aufgrund eines fehlenden Therapienutzens den Grund für die Rückvergütung zu nennen sowie den Zeitraum seit Applikation von ZOLGENSMA, an welchem der fehlende Therapienutzen im Sinne der oben erwähnten Kriterien festgestellt wird.

Sind sich Novartis Pharma Schweiz AG und die Invalidenversicherung bezüglich der Kriterien des fehlenden Therapienutzens einer bestimmten Patientin/eines bestimmten Patienten nicht einig, ist das Swiss Pediatric Neuromuscular Centers (SPNMC) Board als Experteninstanz hinzuzuziehen. Dessen Entscheidung ist von beiden Parteien final zu akzeptieren und ist nicht anfechtbar. Die Kosten für die Expertentätigkeit hat die in der Sache materiell unterlegene Partei zu übernehmen.

- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevante Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten), welche neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, ist die ZulassungsinhaberIn verpflichtet diese einzureichen, sobald verfügbar. Das BAG wird in diesem Fall die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und ZOLGENSMA gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.Zweckmässigkeit

### Wirtschaftlichkeit

- Vertrieb:

Die ZulassungsinhaberIn liefert ZOLGENSMA an das Spital, in welchem das Arzneimittel verabreicht wird, stellt diesem den FAP in Rechnung und gewährt dem Spital eine Zahlungsfrist von 60 Tagen.

### Vertraulichkeit

- Das BAG gibt dem BSV und der ZAS auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen (Bridging-Therapien, P4P-Modell und WP) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jedes bezogene Set ZOLGENSMA (GG-SL) bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage des BSV bzw. der ZAS bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
- Parteien in anderweitigen Verfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn soweit erforderlich Angaben zum wirtschaftlichen Preis, d.h. zum FAP minus Rückerstattungen (pro Packung), zu der Höhe der Anteile an die Bridging-Therapien, sowie zum P4P-Modell gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs ist das BAG berechtigt, bei der Invalidenversicherung eine Übersicht aller Zahlungen und allfällig getätigter Rückvergütungen betreffend ZOLGENSMA einzufordern.

#### Meldepflicht

- Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl verkaufter Packungen ZOLGENSMA zu melden.

Die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen im Rahmen von Bridging-Therapien, des P4P-Modell und des WP inkl. der Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.

Diese Meldung soll erstmals per 31. Dezember 2024 mit einer Meldefrist per 31. März 2025 erfolgen.

#### **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2027.**