

Factsheet

Onasemnogen abeparvovec (OAV101B) – Einmal- Genersatztherapie bei Spinaler Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, die durch Mutationen im *SMN1*-Gen verursacht wird und zu einem fortschreitenden Verlust von Motoneuronen führt.¹ Onasemnogen abeparvovec (OAV101B; Itvisma®) als intrathekale Applikation ist eine auf einem adeno-assoziierten viralen Vektor (AAV)-basierte Genersatztherapie zur Behandlung von SMA bei Kindern ab zwei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen, die als Einmalgabe verabreicht wird.² Sie zielt darauf ab, eine funktionsfähige Kopie des *SMN1*-Gens in die transduzierten Zellen einzubringen, um die monogenetische Grundursache der SMA zu behandeln. Durch das Bereitstellen einer alternativen Quelle der SMN-Proteinexpression in Motoneuronen wird erwartet, dass das Überleben und die Funktion der transduzierten Motoneuronen gefördert wird.²

SMA: Ursache, Symptomatik und Therapie

Die Spinale Muskelatrophie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung, die durch den fortschreitenden Verlust von Motoneuronen im Rückenmark charakterisiert ist. Die primäre Ursache ist eine homozygote Deletion oder Mutation im Survival Motor Neuron-1 (*SMN1*)-Gen.¹ Dieses Gen ist für die Produktion des SMN-Proteins verantwortlich, das für das Überleben und die Funktion von Motoneuronen unerlässlich ist.¹

Ein Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein führt zur Degeneration dieser Nervenzellen, was eine fortschreitende und irreversible Muskelatrophie und -schwäche zur Folge hat.¹ Die klinische Symptomatik umfasst neben der Muskelschwäche auch Schwierigkeiten bei fundamentalen motorischen Funktionen wie Atmen, Schlucken und selbstständiger Bewegung.³ Die Prävalenz der SMA liegt weltweit bei etwa 1 bis 2 von 100.000 Personen, die Inzidenz bei etwa 1 von 10.000 Lebendgeburten.³

Die Schwere der Erkrankung und der Zeitpunkt des Symptombeginns variieren und werden klinisch in verschiedene SMA-Typen eingeteilt (Tab. 1).⁴ Ein wesentlicher Einflussfaktor auf den Krankheitsverlauf ist die Anzahl der Kopien des *SMN2*-Gens, des sogenannten „Backup-Gens“. Zwar kann auch das *SMN2*-Gen SMN-Protein produzieren, jedoch nur etwa 10 % der funktionsfähigen Form. Die Anzahl der vorhandenen *SMN2*-Kopien beeinflusst daher maßgeblich die Ausprägung der Erkrankung.⁵ Aktuell verfügbare krankheitsmodifizierende Therapien (Disease-Modifying Therapies, DMTs) zielen darauf ab, die Verfügbarkeit von funktionellem SMN-Protein zu erhöhen und damit den Krankheitsverlauf zu modifizieren.⁶ Bereits eingetretene Schäden können jedoch nur begrenzt ausgeglichen werden: Ein Verlust von Motoneuronen ist irreversibel. Daher ist ein möglichst früher Therapiebeginn entscheidend. Patient*innen, die bereits Symptome entwickelt haben, können trotz krankheitsmodifizierender Therapie weiterhin unterstützende Maßnahmen wie Atem-, Ernährungs- oder muskuloskelettale Versorgung benötigen, um ihre Funktionalität und Lebensqualität bestmöglich zu erhalten.⁷

Tab. 1: Die Einteilung erfolgt nach Schweregrad und Manifestationsalter in 4 Typen

SMA-Typ	Beginn	Schweregrad / Erreichte motorische Fähigkeit	SMN2-Kopien (durchschnittlich)
Typ 1	0–6 Monate	selbstständiges Sitzen wird nicht erreicht	2
Typ 2	< 18 Monate	Sitzen möglich, Gehen nicht möglich	3
Typ 3	> 18 Monate	selbstständiges Gehen möglich	3–4
Typ 4	im Erwachsenenalter	Gehen bleibt erhalten	≥ 4

Tabelle modifiziert nach [4]

Onasemnogen abeparvovec: Eine kausale Gensersatztherapie

Onasemnogen abeparvovec ist eine Gensersatztherapie auf Basis eines adeno-assoziierten Virus (AAV), die in ihrer intrathekalen Applikationsform für die Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patient*innen ab 2 Jahren mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im *SMN1*-Gen indiziert ist.²

Vor der Erweiterung der Indikation und der Darreichungsform war der Wirkstoff Onasemnogen abeparvovec in Deutschland seit 2020 unter dem Handelsnamen Zolgensma® zugelassen. Diese Zulassung bezieht sich spezifisch auf die intravenöse und gewichtsabhängige Behandlung von Patient*innen, bei denen eine 5q-assoziierte SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens vorliegt und die entweder eine klinische Diagnose einer Typ-1-SMA haben oder bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens aufweisen.⁸

Wirkmechanismus

Onasemnogen abeparvovec als intrathekale Applikation wurde speziell dafür entwickelt, die genetische Ursache von SMA mit einer einmaligen, festen Dosis zu behandeln, die nicht an das Körpergewicht angepasst werden muss.⁹ Die Gensersatztherapie nutzt einen nicht-replizierenden, rekombinanten AAV Serotyp 9 (AAV9)-Vektor.⁹ Nach intrathekaler Anwendung verteilt sich der AAV9-basierte Vektor im Liquorraum und kann Zellen des zentralen Nervensystems, einschließlich Motoneuronen, transduzieren. Die Vektor-DNA liegt überwiegend episomal vor und stellt eine funktionelle Kopie des *SMN1*-Gens bereit. Dadurch soll eine zusätzliche Quelle für die SMN-Proteinexpression geschaffen werden.^{9–11} Durch diesen gezielten Gensatz kann Onasemnogen abeparvovec intrathekal die motorischen Funktionen stabilisieren.¹²

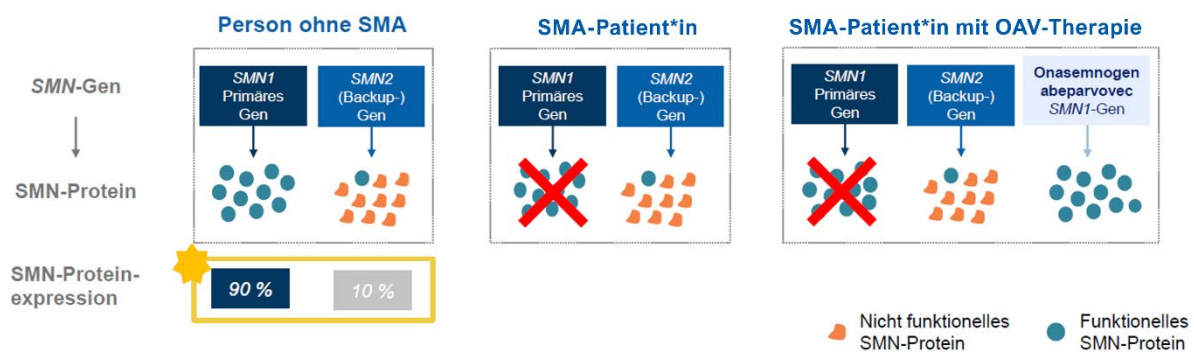


Abb. 1: Onasemnogen abeparvovec: Einzeldosis-Gentherapie zur Behandlung der monogenetischen Ursache der SMA

OAV: Onasemnogen abeparvovec; SMA: spinale Muskelatrophie; SMN: Survival-Motoneuron.

Abb. modifiziert nach [13]

Ein spezieller Promotor sorgt für eine kontinuierliche und anhaltende Expression des neuen *SMN1*-Gens.¹⁴ Im Unterschied zu Therapien mit wiederholter Anwendung ist Onasemnogen abeparvovec intrathekal zur einmaligen Anwendung vorgesehen.² Welche unterstützenden oder weiteren medizinischen Maßnahmen im Verlauf erforderlich sind, hängt vom individuellen klinischen Zustand der Patient*innen ab.¹⁵

Zulassungsrelevante Studiendaten

Die Zulassung basiert auf den Daten der Phase-III-Studie STEER sowie der unterstützenden Phase-IIIb-Studie STRENGTH und der Phase-I/II-Studie STRONG.^{12,16,17}

In der STEER-Studie wurden 126 behandlungsnaive Patient*innen mit SMA-Typ 2 untersucht, die zwischen ≥ 2 bis < 18 Jahre alt waren, sitzen konnten, aber nie eigenständig gegangen sind. Die Behandlung mit Onasemnogen abeparvovec intrathekal führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der motorischen Funktionen. Der primäre Endpunkt, gemessen als Veränderung auf der *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE), zeigte über einen Zeitraum von 52 Wochen eine Verbesserung von 2,39 Punkten für Onasemnogen abeparvovec intrathekal im Vergleich zu 0,51 Punkten bei der Scheinintervention ($p = 0,0074$).¹²

Die STRENGTH-Studie ergänzte die Evidenz zum klinischen Nutzen von Onasemnogen abeparvovec intrathekal bei vorbehandelten Patient*innen mit SMA im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren, die selbstständig sitzen konnten, jedoch nie selbstständig gegangen waren und zuvor mit Nusinersen oder Risdiplam behandelt worden waren.¹⁶ Die Analyse deutete über einen Zeitraum von 52 Wochen auf eine Stabilisierung der motorischen Funktion, gemessen am HFMSE hin.¹⁶ Das Sicherheitsprofil war über alle Studien hinweg konsistent.^{12,16,17}

Weiterführende klinische Daten und Details zum Studienprogramm: Siehe Factsheet „Klinische Evidenz zu Onasemnogen abeparvovec intrathekal“.

Referenzen

1. Mercuri E et al. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1):52.
2. Fachinformation Itvisma®, aktueller Stand.
3. Deutsche Hirnstiftung. Spinale Muskelatrophie (SMA). Verfügbar unter: <https://hirnstiftung.org/erkrankung/spinale-muskelatrophie-sma/> (Letzter Zugriff: 06.07.2026).
4. Wirth B et al. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2020; 21:231-261.
5. Finkel RS et al. Neurology. 2014; 83(9):810–7.
6. Belančić A et al. Biomedicines. 2025; 13(8):1939.
7. Lorson CL et al. Hum Mol Genet. 2010; (15):111–8.
8. Fachinformation Zolgensma®, aktueller Stand.
9. European Medicines Agency (EMA). Itvisma. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itvisma> (Letzter Zugriff: 06.07.2026).
10. Chong LC et al. Int J Mol Sci. 2021; 22(16):8962.
11. Merkel SF et al. J Neurochem. 2017;140(2):216-230.
12. Proud CM et al. Nat Med. 2026; 32(2):481-487.
13. Burghes AH, Beattie CE. Nat Rev Neurosci. 2009; 10(8):597–609.
14. Mendell JR et al. N Engl J Med. 2017; 377(18):1713-1722.
15. Gesellschaft für Neuropädiatrie, Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, Stand: 31.12.2024, Version 2.1.
16. Kwon JM et al. Nat Med. 2026; 32(2):488-493.
17. Finkel RS et al. J Neuromuscul Dis. 2023; 10,3:389-404.

###

Pressekontakt

Yasmin Messer
Communications and Engagement Manager Neuroscience
Novartis Pharma GmbH
presse.deutschland@novartis.com