



Deutscher  
Behindertenrat



BAGP  
BundesArbeits-  
Gemeinschaft der  
PatientInnensteller



Deutsche  
Arbeitsgemeinschaft  
Selbsthilfegruppen e. V.

verbraucherzentrale  
Bundesverband

## Patientenvertretung im Gemeinsamen Bundesausschuss

Frau Dr. Edith Pfenning  
Gemeinsamer Bundesausschusses  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

27.08.2018

MD/bö

### Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 25.10.2018

#### **Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V: Bewertung eines Neugeborenen-screensings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V**

Sehr geehrte Frau Dr. Pfenning,

namens und im Auftrag der maßgeblichen Patientenorganisationen nach § 140 f SGB V übersende ich Ihnen den anliegenden Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf „Bewertung eines Neugeborenen-screensings auf Spinale Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V“ mit der Bitte, diesen Antrag als Tagesordnungspunkt für den UA MB am 25. Oktober 2018 aufzunehmen. Bitte geben Sie die Unterlagen dem Sprechertreffen am 26. September 2018 zuvor zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i.A. Dr. Martin Danner

für

Deutscher Behindertenrat

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.

Verbraucherzentrale Bundesverband

Bundesarbeitsgemeinschaft der PatientInnenstellen

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)  
Antrag der Patientenvertretung nach  
§ 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf Spinale  
Muskelatrophie gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V

---

Inhaltsverzeichnis

1. Spinale Muskelatrophie – medizinische Relevanz .....	2
2. Natürlicher Verlauf .....	2
3. Prävalenz der Erkrankung.....	3
4. Diagnostik und Therapie .....	4
5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode.....	4
6. Studien.....	5
7. Ablauf des Neugeborenen-Screenings .....	5
8. Schaden-Nutzen Abwägung .....	6
9. Kosten-Nutzen Bewertung .....	6
10. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings.....	6
11. Literaturverzeichnis .....	7

## 1. Spinale Muskelatrophie – medizinische Relevanz

Bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine genetisch rezessiv vererbte Nervenerkrankung, die die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern ist. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Abbau von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Motoneuronen sind Nervenzellen, die die Muskeln steuern. Mit ihrem Rückgang können Impulse vom Gehirn nicht mehr an die angeschlossenen Muskeln gelangen. Dies führt zu einer schweren, fortschreitenden Schwäche und Atrophie der abhängigen Muskulatur. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine zu erreichen wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen. Bei der schwersten SMA-Form kommt es zu Lähmungen und Ausfällen der Muskelgruppen, die an grundlegenden Lebensfunktionen wie der Atmung oder dem Schlucken beteiligt sind. Die Lebenserwartung der am schwersten betroffenen Patienten beträgt nur etwa 18-24 Monate. Eine SMA kann schon in den ersten Lebensmonaten lebensbedrohliche Komplikationen verursachen, dessen Auftreten durch eine frühzeitige Erkennung und Therapie verhindert werden kann (Vill et al. 2017). Durch einen Gendefekt im SMN1-Gen mangelt es den Betroffenen an korrektem SMN-Protein, welches die motorischen Nervenzellen vor dem Untergang schützt, bedingt durch eine Deletion der Exone 7-8 im SMN1-Gen (Vill et al. 2017). Neben dem SMN1-Gen befindet sich ein weiteres für SMN codierendes Gen SMN2. Die Schwere und Prognose der Spinalen Muskelatrophie hängen (u.a.) auch mit der Anzahl dieser SMN2-Gen-Kopien zusammen.

## 2. Natürlicher Verlauf

Bei fehlender Funktion des SMN-Proteins kommt es zur Schädigung der  $\alpha$ - Motoneurone, damit können die Impulse vom Gehirn nicht mehr an die angeschlossenen Muskeln weitergeleitet werden. In der Folge kommt es zu einer neurogenen Atrophie der Skelettmuskulatur, Paresen und Muskelhypotonie. Wenn die Nervenzellen des Hirnstammes mitbetroffen sind, kommt es außerdem zu Einschränkungen der Sprech-, Kau- und Schluckfunktionen. Fast alle Betroffenen mit SMA sind bei Geburt zunächst asymptomatisch und entwickeln je nach Schweregrad der Erkrankung erste Symptome erst nach einigen Wochen oder Monaten.

Es werden vier Typen der Spinalen Muskelatrophie unterschieden. Die Einteilung nach den Typen beruht auf der Erreichung bestimmter motorischer Entwicklungsschritte. Untersuchungen zeigen, dass die Anzahl der SMN2-Gen-Kopien mit dem Schweregrad der SMA korreliert. Demnach wird die Kopien-Anzahl des SMN2-Gens als wichtigster Modulator für den Krankheitsverlauf angesehen (Vill et al. 2017). Burns et al. (2016) stellt nachfolgend

die Schweregrad-Typen der SMA in Bezug auf die motorischen Entwicklungsschritte, der Lebenserwartung und der Kopien-Anzahl des SMN2-Gens dar:

Table 1  
Clinical types of spinal muscular atrophy<sup>a</sup>.

Type	Age of onset	Characteristic motor function	Life expectancy	Probability by copy number of <i>SMN2</i> (%)			
				1	2	3	4
0	Before birth	Reduced movement <i>in utero</i>	Fatal at birth	– <sup>b</sup>	–	–	–
1	<6 months	Unable to sit unsupported	<2 years	>99.9	97.3	7.2	1.6
2	6–18 months	Independent sitting	10–40 years	<0.01	2.7	82.8	14.8
3	>18 months	Independent walking	Normal	<0.01	0.04	10.0	83.6
4	>5 years	Normal walking	Normal	–	–	–	–

Vill et al. (2017) beschreibt folgende Formen:

SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) mit Beginn innerhalb der ersten Lebensmonate. Freies Sitzen wird nicht erlernt, die Kinder versterben ohne Beatmung in der Regel innerhalb von 18 Monaten.

SMA Typ 2 („intermediate“ Form) mit einem etwas späteren Beginn. Das freie Sitzen wird erlernt, nicht jedoch das Stehen oder Gehen. Eine respiratorische Beteiligung ist häufig.

SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander-Erkrankung) mit einem späteren, sehr variablen Beginn. Die Patienten erlernen das freie Laufen, dieses wird allerdings häufig im längerfristigen Verlauf wieder verloren. Eine respiratorische Beteiligung ist selten. Eine milde Verlaufsform der SMA Typ 3 ohne Verlust der Gehfähigkeit und mit Beginn im Erwachsenenalter wird auch als Typ 4 bezeichnet.

Es gibt zwar diese grundsätzliche Einteilung, der klinische Verlauf der SMA ist jedoch sehr variabel mit fließenden Übergängen zwischen den einzelnen Typen.

### 3. Prävalenz der Erkrankung

SMA ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung im Kindesalter. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt. Die weltweite Prävalenz wird mit ca. 1:11.000 Lebendgeburten angegeben (Vill et al. 2017).

Beim Typ 1 wird die Prävalenz auf 0.04-0.28 pro 100.000 beziffert. Die Prävalenz der Typen 2 und 3 wird gemeinsam mit 1.5 pro 100.000 angegeben. Ca. 75-93% der Betroffenen vom Typ 2 erreichen das 20. Lebensjahr. Die Lebenserwartung vom Typ 3 liegt nahe der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung (Verhaart et al. 2017).

Die relative Häufigkeit des infantilen, schwer verlaufenden SMA Typ 1 an der Gesamtinzidenz wird mit 60% beziffert und stellt den größeren Anteil dar. Aufgrund des bislang aber zumeist letalen Verlaufs ist die Prävalenz in der Bevölkerung für die anderen Typen der SMA höher (Vill et al. 2017).

#### **4. Diagnostik und Therapie**

Bestimmend für den Therapieerfolg ist die frühzeitige Erkennung der Erkrankung. Ziel ist die präsymptomatische Diagnosestellung, um eine Behandlung vor dem Untergang der Motorneurone einleiten zu können. Um das Vorliegen einer SMA zu sichern, ist ein genetischer Test erforderlich.

Supportive bzw. palliativmedizinische Maßnahmen spielen eine wichtige Rolle in der interprofessionellen Versorgung der Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie. Im Rahmen allgemeingültiger "standards of care" fokussiert sich die Betreuung der Betroffenen auf eine Optimierung der Ernährungssituation, der Respiration bis hin zur Atemunterstützung mittels non-invasiver Beatmungsmethoden, der Rehabilitation und physiotherapeutischen Begleitung und der orthopädischen Hilfs- und Rehamittelversorgung und ggf. operativen Skoliosekorrektur und Kontrakturlösung.

Mit dem Wirkstoff Nusinersen steht ein sog. Antisense-Oligonukleotid (ASO) zur medikamentösen Therapie der SMA zur Verfügung. Das Orphan Drug Spinraza (Wirkstoff Nusinersen) wurde im Mai 2017 in der EU zugelassen. ASOs sind kurze synthetische Nukleinsäurestränge, welche selektiv an RNA binden. Nusinersen beeinflusst das SMN2-Gen so, dass eine größere Menge an funktionsfähigem SMN-Protein entsteht (Finkel et al. 2017, Vill et al. 2017).

Das Verfahren zur Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 01.07.2017 eingeleitet und mit dem Beschluss durch das Plenum vom 21.12.2017 abgeschlossen. Der Beschluss stellt bei Einsatz des Wirkstoffs eine bislang nicht erreichte Verlängerung der Überlebensdauer und eine Abschwächung krankheitsbestimmender Symptome fest. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Motorik. Bei zwei der insgesamt vier im Beschluss berücksichtigten Patientengruppen konnte ein erheblicher beziehungsweise beträchtlicher Zusatznutzen durch Studien belegt werden. Jedoch wurden insbesondere zu Patienten, bei denen die Erkrankung im späteren Kindes- und Jugendalter symptomatisch wird, keine Studiendaten vorgelegt. Bei diesen Patientengruppen war der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

#### **5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode**

Durch die Einführung einer systematischen Reihenuntersuchung von Neugeborenen auf SMA soll sichergestellt werden, dass Betroffene frühzeitig erkannt und einer spezialisierten Behandlung zugeführt werden. Die frühe Mortalität und Morbidität von Kleinkindern mit unerkannter SMA soll so vermieden bzw. reduziert und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden. Ziel des Antrags ist die Einführung eines Neugeborenen Screenings auf SMA in Deutschland.

Als Suchtest dient der gezielte molekulargenetische Nachweis der fehlenden Region im Exon 7 im SMN1-Gen, der eine eindeutige Erkennung betroffener Kinder ermöglicht. Der Nachweis ist mittels modifizierter real-time PCR möglich. Mittels dieser ist der Defekt im SMN1-Gen und die Kopien-Anzahl an SMN2 nachweisbar (Vill et al. 2017, Taylor et al. 2015).

Daten zur Testgüte der real-time PCR liegen vor. Rochmah et al. (2017) berichten eine Sensitivität von 1.00 (CI 0.87,1.00) und eine Spezifität von 1.00 (CI 0.90,1.00) für die Detektion der fehlenden Region im Exon 7 im SMN1-Gen.

## **6. Studien**

Es liegen zwei Pilotstudien mit Angaben zur Umsetzung eines Screenings auf SMA vor.

Chien et al. (2017) untersuchten zwischen November 2014 und September 2016 120.267 Neugeborene in Taiwan mittels RT-PCR (first-tier screening) und ddPCR + MLPA (second-tier screening). Mittels RT-PCR wurden 15 Neugeborene positiv getestet. Durch die zweite Testung mittels ddPCR+MLPA konnten 8 Neugeborene als falsch-positiv bewertet werden. Bei den weiteren 7 Neugeborenen konnte die Diagnose SMA bestätigt werden. Die Kombination aus beiden Tests bewerteten die Autoren als zuverlässig mit keinem falsch-positiven Ergebnis.

Eine weitere Studie liegt von Kraszewski et al. 2017 vor. Zwischen Januar 2016 und Januar 2017 wurden 3.826 Neugeborene in drei New Yorker Krankenhäusern gescreent (Teilnahmequote 93.03%). Als Screening-Methode wurde eine multiplex TaqMan real-time quantitative PCR durchgeführt. Die Blutproben wurden sowohl auf den Carrier-Status als auch auf das homozygote Vorliegen der fehlenden Region im Exon 7 des SMN1-Gen untersucht. Im Ergebnis konnten 59 Neugeborene als Carrier identifiziert werden. 1 Neugeborenes konnte als SMA Typ 1 identifiziert werden mit einem Nachweis von 2 SMN2-Gen-Kopien im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik.

## **7. Ablauf des Neugeborenen-Screenings**

Die Spinale Muskelatrophie ist bisher keine Zielkrankheit im Rahmen des in Deutschland seit 2002 etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS). Das ENS ist Bestandteil der Kinder-Richtlinie des G-BA. Das ENS dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten und endokrinen Störungen bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden.

Die Untersuchung auf die derzeit im ENS nach der Kinder-Richtlinie des G-BA verankerten Zielkrankheiten erfolgt mittels Tandem-Massenspektrometrie.

Derzeit befindet sich die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielkrankheit SCID in der Beratung in den Gremien des G-BA. Zum Nachweis von SCID ist – analog zum vorliegenden Antrag - die Methode der Wahl die Durchführung einer real-time PCR. Mit der derzeit noch ausstehenden Einführung von SCID würde die Etablierung der RT-PCR einhergehen. Damit wäre die Voraussetzung zur Erweiterung des ENS um die Zielkrankheit SMA gegeben.

### **8. Schaden-Nutzen Abwägung**

Ziel des Screenings ist eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung um das Gesamtüberleben zu verbessern sowie schwere klinische Symptome zu vermeiden. Der Test auf SMA wäre ein zusätzliches Ergebnis innerhalb des Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels real-time PCR. Diese geschieht nur mit Einwilligung der Eltern. Kurzfristige psychische Belastungen der Eltern können jedoch nicht in Gänze ausgeschlossen werden. Der Nutzen des Screenings überwiegt aber mögliche Verunsicherungen der Eltern. Notwendig ist auch hier die gute Aufklärung, standardisierte Durchführung und Schulung des medizinischen Personals.

### **9. Kosten-Nutzen Bewertung**

Bei der Literaturrecherche wurden keine Angaben zur Kosteneinschätzung des Screenings bzw. Studien zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland gefunden. Daher sind dazu keine validen Aussagen möglich.

### **10. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings**

Die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings um die Zielindikation SMA ist durch das etablierte Screening unproblematisch umsetzbar. Mit der noch ausstehenden Aufnahme von SCID ist die Etablierung der RT-PCR gegeben.

## 11. Literaturverzeichnis

1. Ar Rochmah M, Harahap NIF, Niba ETE, Nakanishi K, Awano H, Morioka I, et al. Genetic screening of spinal muscular atrophy using a real-time modified COP-PCR technique with dried blood-spot DNA. *Brain Dev* 2017;39(9):774-782.
2. Burns JK, Kothary R, Parks RJ. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(9):551-559.
3. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr* 2017;190:124-129 e121.
4. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723-1732.
5. Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine* 2018;20(6):608.
6. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP, et al. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clin Chem* 2015;61(2):412-419.
7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124.
8. Vill K, Blaschek A, Schara U, Kolbel H, Hohenfellner K, Harms E, et al. [Spinal muscular atrophy : Time for newborn screening?]. *Nervenarzt* 2017;88(12):1358-1366.