

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>)*

Biogen GmbH

**Modul 3 A**

*5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 30.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	89

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassische Einteilung der SMA .....	17
Tabelle 3-2: Neue Einteilung der SMA Formen .....	18
Tabelle 3-3 Motorische Entwicklung bei gesunden Kindern und Patienten mit infantiler Form und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn .....	21
Tabelle 3-4: Zweite Subskala des HINE .....	24
Tabelle 3-5: Einschluss von Quellen für Prävalenz und Inzidenz der SMA.....	35
Tabelle 3-6: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz der infantilen Form und späterem SMA-Krankheitsbeginn .....	36
Tabelle 3-7: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten der SMA in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre .....	39
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-10: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA .....	43
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	65
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-19: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei SMA (pro Patient) .....	67
Tabelle 3-20: Krankheitskosten von SMA in Deutschland zu Lasten der GKV nach Klug et al. [8] .....	68

Tabelle 3-21: In Studie CS4 (späterer Krankheitsbeginn der SMA) in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion gemeldete Nebenwirkungen mit einer Inzidenz, die bei den mit Spinraza behandelten Patienten um mindestens 5 % höher war als bei den Patienten mit Scheinintervention.....	77
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Nusinersen in der Zielpopulation .....	81
Tabelle 3-23: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz.....	82
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der SMN2-Kopien bei verschiedenen Subtypen der SMA .....	14
Abbildung 3-2: Vorgehen bei der molekularen Diagnose der SMA [26] .....	15
Abbildung 3-3: Motorische Meilensteine nach WHO Kriterien [66] .....	25
Abbildung 4: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA .....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACEND	Assessment of Caregiver Experience With Neuromuscular Disease
ALS	amyotrophische Lateralsklerose
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AR	autosomal rezessiv
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure (druckkontrollierte Beatmung kombiniert mit Spontanatmung)
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
BSC	Best Supportive Care
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMG	Elektromyographie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFM	Gross Motor Function Measure
HFMSSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
HFMS	Hammersmith Functional Motor Scale
HINE	Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
ISMAC	International SMA Consortium
IU	International Unit

KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NCS	Nerve Conduction Studies (Untersuchungen der Nervenleitung)
NIV	Non-Invasive Ventilation (nicht invasive Beatmung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PedsQL	Pediatric Generic Core Quality of Life Inventory 4.0
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic safety update report
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
RULM	Revised Upper Limb Module
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Spinraza<sup>®</sup> (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA).

Nusinersen ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Die entsprechende Orphan Designation EU/3/12/976 wurde am 02. April 2012 erteilt [1]. Gemäß der gesetzlichen Vorgabe (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden [2].

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [3].

Biogen erbringt den Nachweis gegenüber der zVT Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2016-B-174) hat am 26. Januar 2017 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden [3]. Hierbei wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen [3]. In dem geplanten Anwendungsgebiet sind keine anderen Arzneimittel zugelassen.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht relevant.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 26. Januar 2017 [3] und der durch die Europäische Kommission erteilte Orphan Designation [1].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2017. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-174 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie vom 26.01.2017.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bei der SMA handelt es sich um eine seltene, autosomal-rezessiv vererbare, progressive neuromuskuläre Erkrankung. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen, zu erreichen. Trotz der Einstufung als seltenes Leiden stellt die SMA die häufigste genetische Ursache für die Säuglingssterblichkeit dar [1-5]. Bei der später einsetzenden SMA verlernen die betroffenen Kinder bereits erreichte motorische Meilensteine, wie beispielsweise das selbstständige Gehen, wieder. Die motorische Entwicklung geht kontinuierlich zurück und verbessert sich nicht wieder. Die Bedeutung dieses motorischen Verlustes für die Patienten lässt sich übertragenerweise durch folgendes Zitat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. illustrieren: „Schreiben lernen war schwer, es zu verlernen noch schwerer“ [6].

Charakterisiert ist die Erkrankung durch eine Degeneration der Motoneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, was zu einer Atrophie der willkürlichen Muskeln in Rumpf und Gliedmaßen führt [7]. In Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation des Manifestationsschwerpunktes wird zwischen proximalen und distalen Muskelatrophien unterschieden. Mit einem Anteil von etwa 80 – 90 % stellt die proximale SMA im Kindes- und Jugendalter die überwiegend auftretende Form aller spinalen Muskelatrophien dar [8]. In der hier vorliegenden Nutzenbewertung werden aus dieser Gruppe nur Patienten mit der proximalen 5q-assoziierten SMA betrachtet.

Das klinische Bild der SMA umfasst ein breites Spektrum von Formen und auch der Krankheitsbeginn ist äußerst variabel – von bereits im Mutterleib (intrauterin) symptomatischen Kindern bis hin zum Einsetzen der Krankheitssymptomatik erst im Erwachsenenalter. Anhand des Erkrankungsalters und dem Grad der motorischen Fähigkeiten, welche die Patienten erreichen, wurde die SMA in der Vergangenheit in die Typen 0, I, II, III und IV unterteilt. Da die Krankheitsverläufe jedoch eher ein Kontinuum darstellen, wird heutzutage vielmehr zwischen einer infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter ( $\leq 6$  Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit

späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD-10: G12.1), bei der die Erkrankung im Alter von > 6 Monaten klinisch manifest wird, sowie der präsymptomatischen SMA unterschieden.

Das Alter der Kinder bei Diagnosestellung scheint einen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung zu haben. Im Falle der schwersten Form von SMA (Typ 0) überleben die Säuglinge bei ausbleibender Behandlung selten die ersten Monate nach der Geburt [9] und weisen eine Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten auf [7]. Bei allen anderen Formen (Typ I bis IV) zeigen die Patienten nach der Geburt zunächst einen asymptomatischen Verlauf und die Schwere der Erkrankung korreliert mit dem Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome [7]. Die Hauptursache für die proximale SMA ist – neben seltenen Punktmutationen – eine homozygote Deletion im SMN (Survival of Motor Neuron) 1-Gen auf Chromosom 5q13, woraus sich der Name 5q-assoziierte SMA ergibt [10]. In der Folge kommt es zu einer verringerten Produktion von SMN-Protein, welches wichtig für den Erhalt der Motoneuronen im Rückenmark ist. Ein Verlust dieser Nervenzellen im Rückenmark führt zu einer Schwächung der Muskeln im Bereich von Schultern, Hüften, Oberschenkeln und oberem Rücken, aber auch derjenigen Muskeln, die für die Atmung und das Schlucken benötigt werden [11]. Der Krankheitsverlauf bei SMA-Patienten verschlechtert sich typischerweise kontinuierlich nach Diagnosestellung.

## Molekulargenetische Grundlagen

Ursächlich für SMA ist eine Mutation oder homozygote Deletion im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5q13 [10]. Als Folge kommt es zu einer verringerten Produktion des SMN-Proteins, was zu einer Dysfunktion bis hin zum Absterben der Motorneuronen führt [11]. Für das *SMN*-Gen gibt es zwei Isoformen, *SMN1* und *SMN2*, die sich in einer relevanten Basenpaarposition an Stelle 840 unterscheiden: Das *SMN1*-Gen enthält an dieser Stelle Cytosin, das *SMN2*-Gen dagegen Thymin. Diese minimale Veränderung führt dazu, dass in 85 – 90 % der *SMN2*-Transkripte das Exon 7 fälschlicherweise herausgeschnitten wird. Das daraus entstehende Protein (SMN $\Delta$ 7) ist verkürzt, funktionsuntüchtig und wird rasch abgebaut. *SMN2* kodiert auch bei Gesunden deutlich geringere Mengen an *SMN*-Gen als *SMN1*, das *SMN2*-Gen hat hier jedoch keine weitere Bedeutung; bei SMA-Patienten wird das SMN-Protein aufgrund des Fehlens von *SMN1* nur durch *SMN2* kodiert und ist dadurch deutlich reduziert vorhanden, was wiederum die klinische Symptomatik verursacht. Das nur in geringen Mengen vorliegende Genprodukt von *SMN2* kann das Fehlen von *SMN1* nicht vollständig ausgleichen, jedoch zum partiellen Rescue beitragen [12]. Etwa 10 % der *SMN2*-Transkripte führen zu einem SMN-Protein voller Länge. Solche geringen Konzentrationen an SMN-Protein sind nicht ausreichend, um bei spinalen Motorneuronen deren Überleben bzw. Funktion sicherzustellen. Dies führt zu Muskeldenervierung, axonaler Degeneration und zum Verlust von spinalen Motorneuronen [13]. Es wird angenommen, dass eine vermehrte Produktion an vollständigen Transkripten des *SMN2*-Gens zu einer vermehrten Produktion des SMN-Proteins bei SMA-Patienten führt [14]. Die Kopienzahl des humanen *SMN2*-Gens variiert von 0 bis 8 und stellt einen wichtigen Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung dar. Da von jeder *SMN2*-Kopie rund 10 % funktionales Protein gebildet werden, zeigen Patienten mit einer hohen Anzahl von *SMN2*-Kopien in der Regel einen milderen Krankheitsverlauf [13].

### *Korrelation zwischen der SMN2-Kopienzahl und der phänotypischen Ausprägung*

Es wurde gezeigt, dass die Anzahl der *SMN2*-Kopien mit der Variabilität des Phänotyps und des klinischen Bildes korreliert [15-18]. Obwohl die Übergänge fließend sind, geht man davon aus, dass mehr als 90 % der Patienten ohne funktionierendes *SMN1*-Gen, die zwei Kopien des *SMN2*-Gens aufweisen, die schwerste („infantile“) Ausprägung der SMA entwickeln werden. Zudem ließ sich mittels Studien belegen, dass eine hohe Anzahl an *SMN2*-Kopien die Überlebenschancen erhöht [17; 19-23].

Eine prospektive Beobachtungsstudie an 54 Patienten mit infantiler SMA zeigte eine höhere Morbidität und Mortalität bei Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien im Vergleich zu Patienten mit drei Kopien: Das mediane Alter bei Erreichen des kombinierten Endpunktes Tod oder Notwendigkeit einer Beatmung für mindestens 16 Stunden am Tag betrug 10,5 Monate bei

Patienten mit zwei *SMN2*-Kopien (Interquartilsabstand 8,1 – 13,6), bei Patienten mit drei *SMN2*-Kopien betrug das 25. Perzentil 22 Monate [22].

In einer Studie zur Messung der Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp erreichten neun von 34 Patienten mit infantiler SMA (26 %) das zweite Lebensjahr. In dieser Gruppe war die durchschnittliche *SMN2*-Kopienzahl signifikant höher als in der Gruppe von Patienten, die vor dem zweiten Lebensjahr verstarben ( $2,89 \pm 0,33$  Kopien vs.  $2 \pm 0,52$  Kopien) [23].

Obwohl Patienten mit einer hohen Anzahl an *SMN2*-Kopien in der Regel einen milderen Krankheitsverlauf aufweisen, ist die Korrelation nicht linear. Weitere noch nicht identifizierte modifizierende Faktoren spielen wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle [15; 23].

Patienten mit infantiler SMA weisen in der Regel zwei oder drei Kopien des *SMN2*-Gens auf, wobei die meisten Patienten zwei Kopien besitzen [16]. Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn haben in der Regel drei Kopien des *SMN2*-Gens, wobei die Anzahl der Kopien zwischen zwei und vier variieren kann [24]. Ein Überblick zur Korrelation zwischen *SMN2*-Kopien und Subtypen der SMA findet sich in Abbildung 3-1 [25]. Die Auswertung basierte auf einer quantitativen Analyse von *SMN2*-Kopien bei 375 Patienten mit infantiler Form und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn anhand eines hoch zuverlässigen Tests (real-time LightCycler PCR), der eine Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 96,2 % aufweist.

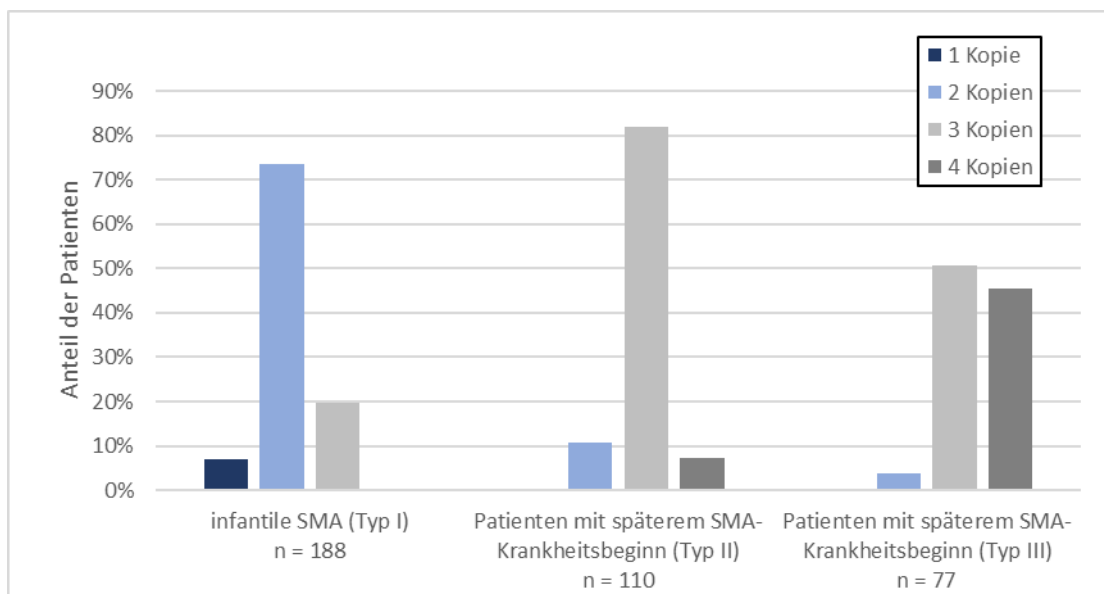


Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der *SMN2*-Kopien bei verschiedenen Subtypen der SMA

## Diagnostik

Sollte anhand des klinischen Bildes der Verdacht auf SMA bestehen, stellen molekulare Gentests den diagnostischen Standard dar, welche aufgrund ihrer Effektivität frühzeitig durchgeführt werden sollten [26; 27].

Bei mehr als 95 % der Patienten mit SMA lässt sich eine homozygote Deletion oder Konversion des *SMN1*-Gens nachweisen (5q-assoziierte SMA). Ein geringerer Anteil an SMA-Patienten weist neben einer Deletion auf einem Allel eine andere Mutation (meist Punktmutationen) des zweiten Allels auf (Compound-Heterozygotie) [28].

Bei der Diagnose wird in der Regel zunächst ein Test auf eine homozygote *SMN1*-Gendeletion durchgeführt, welcher über eine 95 %ige Sensitivität und eine 100 %ige Spezifität verfügt [29]. Anhand des Gentests lässt sich innerhalb von zwei bis vier Wochen eine Diagnose stellen [30]. Grundsätzlich wird neben der Zahl der *SMN1*-Genkopien auch die Anzahl der *SMN2*-Genkopien ermittelt, da diese Aussagen zur Prognose zulassen. Für den Fall, dass trotz suggestiver klinischer und neurophysiologischer Anzeichen keine homozygote Deletion des Exon 7 im *SMN1*-Gen identifiziert werden kann, sollte eine heterozygote Deletion des Exon 7 und Punktmutationen in Betracht gezogen werden [31]. Demnach sollte zur Identifikation einer heterozygoten Deletion eine *SMN1*-Dosisanalyse und zur Identifikation einer Mutation eine Sequenzierung des verbleibenden *SMN1*-Gens durchgeführt werden [26]. Bleiben beide *SMN1*-Gentests negativ, sollte eine atypische SMA (sogenannte non-5q SMA, nicht durch *SMN1*-Deletion oder Punktmutation verursacht) oder eine andere Diagnose in Betracht gezogen werden [31].

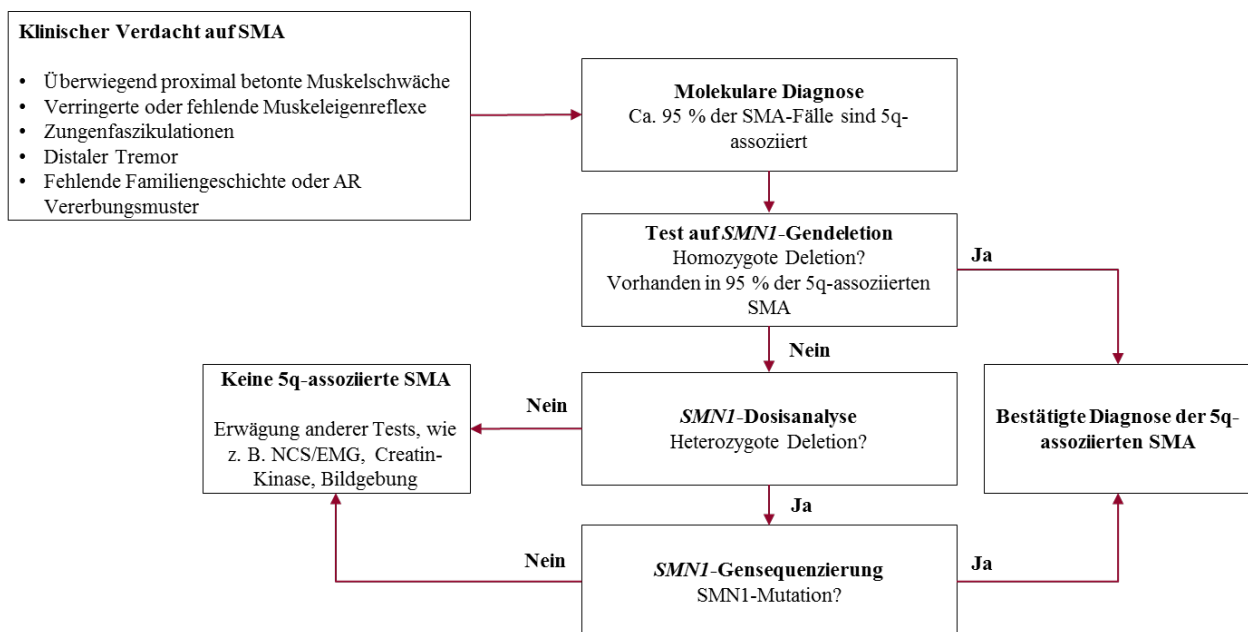


Abbildung 3-2: Vorgehen bei der molekularen Diagnose der SMA [26]



Neben dem Testen auf *SMNI*-Deletionen sind Träger-Screenings, aber auch pränatale Screening-Methoden verfügbar [26]. Bevor molekulare Gentests verfügbar waren, wurden häufig Muskelbiopsien zur Diagnosestellung verwendet. Heute sind Muskelbiopsien aber nur noch selten bei atypischer Präsentation erforderlich [26; 27]. Neben der klinischen Untersuchung und genetischen Diagnostik eine Bildgebung der Muskulatur sowie neurophysiologische Untersuchungen (Elektromyographie (EMG)) die Diagnostik ergänzen [32].

Bei Patienten mit sehr schweren Formen der SMA kommt die gesamte umfangreiche Differenzialdiagnose des hypotonen Säuglings („floppy infant“) in Betracht. Bei Patienten mit intermediären Formen der Erkrankung müssen in erster Linie andere neuromuskuläre Erkrankungen wie Myopathie, Muskeldystrophie und Neuropathie differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Im Erwachsenenalter kommen des Weiteren die amyotrophische Lateralsklerose (ALS) und die spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy in Frage [26].

Eine frühzeitige Diagnose ist im Fall von SMA essentiell, um eine zeitnahe Behandlung einzuleiten und die Belastungen für Patienten und Angehörige zu reduzieren. Studien zufolge lag der gewichtete Mittelwert des Alters bei Erkrankungsbeginn für die infantile SMA bei 2,5 Monaten, während die genetische Diagnosestellung im Schnitt erst im Alter von 6,3 Monaten erfolgte, was einer gewichteten Diagnoseverzögerung von 3,8 Monaten entspricht [33]. Eine qualitative Studie von Patienten mit infantiler Form und mit späterem SMA-Krankheitsbeginn, Eltern betroffener Patienten und Ärzten ergab, dass Diagnoseverzögerungen häufig aufgrund von Mangel an Bewusstsein und Wissen über SMA, der Schwierigkeit, eine normale von einer abnormalen Entwicklung zu unterscheiden, und der Herausforderung der Differenzialdiagnose erfolgen [34]. In der gleichen Studie zeigten sich Eltern im Allgemeinen positiv hinsichtlich SMA Neugeborenen-Screenings, da sie einen früheren Zugang zur Behandlung ermöglichen, den diagnostischen Prozess verkürzen und den Familien mehr Zeit für die Vorbereitung der Pflege für ein behindertes Kind geben. Vergleichbar zu SMA beschreiben Chien et al. (2009) im Zusammenhang mit der Pompe-Krankheit verbesserte Ergebnisse bei einer präsymptomatischen Behandlung von Kindern [35].

### **Klinik und Klassifikation der SMA**

Das klinische Bild der SMA umfasst ein breites Spektrum von Formen und auch der Krankheitsbeginn ist äußerst variabel – von bereits im Mutterleib (intrauterin) symptomatischen Kindern bis hin zum Einsetzen der Krankheitssymptomatik erst im Erwachsenenalter. Typischerweise äußert sich die SMA durch die Unfähigkeit, motorische Meilensteine, wie beispielsweise das Heben des Kopfes, freies Sitzen, Stehen oder Gehen, zu erreichen. In der Vergangenheit wurde sich zur Vereinheitlichung auf eine gemeinsame Klassifikation der SMA verständigt, welche sich im Wesentlichen am Erkrankungsalter und an den erreichten motorischen Meilensteinen orientiert [36; 37]. Danach wurden folgende SMA-Typen unterschieden: SMA Typ 0, SMA Typ I, SMA Typ II, SMA Typ III und SMA

Typ IV. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die klassische Einteilung der SMA anhand des Erkrankungsalters und der erreichten motorischen Funktion.

Tabelle 3-1: Klassische Einteilung der SMA

SMA-Typ	Erkrankungsalter	Erreichte motorische Funktion	Voraussichtliche Lebenserwartung bei natürlichem Verlauf
Typ 0	Pränatale bzw. neonatale Anzeichen	Sitzen nie möglich	< 1 Monat
Typ I	0 – 6 Monate	Sitzen nie möglich	< 2 Jahre
Typ II	7 – 18 Monate	Stehen nie möglich	> 2 Jahre
Typ III	> 18 Monate	Stehen und Gehen möglich	Erwachsenenalter
Typ IV	2. oder 3. Lebensjahrzehnt	Gehen im Erwachsenenalter möglich	Erwachsenenalter
Quelle: [7; 16; 37; 38]			

Nach neuesten Erkenntnissen ist bei dieser Einteilung allerdings problematisch, dass in der Praxis eine klare Abgrenzung der Typen häufig nicht möglich ist und ein Übergang zwischen den unterschiedlichen Typen vielmehr fließend stattfindet. Insbesondere eine Trennung von Typ II und III ist schwierig, da bei Diagnosestellung nicht immer sicher abzusehen ist, ob der Patient das Gehen erlernen wird oder nicht. Somit kann bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine eindeutige Zuordnung erfolgen. Wenn der Patient zumindest kurzzeitig frei gehen kann, würde er als Typ III eingeordnet werden. Es ist jedoch möglich, dass die Gehfähigkeit rasch wieder verloren geht und das klinische Bild damit mehr der Typ II SMA ähnelt. Die Krankheitsverläufe der SMA zeigen, dass diese insgesamt eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es heutzutage angemessen, die SMA in eine ‚infantile Form‘ (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglingsalter ( $\leq 6$  Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD-10: G12.1), bei der die Erkrankung im Alter von  $> 6$  Monaten klinisch manifest wird, zu unterteilen (Tabelle 3-2). Eine weitere Form stellt die präsymptomatische SMA dar. Als präsymptomatisch wird die SMA bezeichnet, wenn sie genetisch durch die homozygote Deletion des *SMN1*-Gens vor dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert wird [26; 37; 39]. Eine klare Zuteilung der SMA-Typen ist bei der präsymptomatischen Form nicht sicher möglich, da unklar ist, in welchem Alter die ersten Krankheitssymptome auftreten und welche motorischen Meilensteine erreicht werden. Grundsätzlich kann sich aus dem präsymptomatischen Typ sowohl eine infantile

Form als auch der spätere SMA-Krankheitsbeginn entwickeln. Die *SMN-2*-Kopienzahl kann in diesem Zusammenhang einen Prädiktor für die sich später entwickelnde SMA-Form darstellen [40].

Tabelle 3-2: Neue Einteilung der SMA Formen

<b>Infantile SMA</b>	<b>Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn</b>	<b>Präsymptomatisch</b>
Typ 0 und I	Typ II, III, IV	Kann sich zur infantilen Form oder späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickeln

### Infantile SMA

Die SMA kann in seltenen Fällen bereits pränatal beginnen, wobei die Säuglinge ohne Behandlung die ersten Monate nach der Geburt nicht überleben [9] und die maximale Lebenserwartung unter sechs Monaten liegt [7]. Die Säuglinge weisen im Mutterleib verminderte Bewegungen und bei der Geburt klinische Symptome wie Gelenkkontrakturen und Atembeeinträchtigungen auf, welche häufig eine sofortige oder zeitnahe Beatmung erforderlich machen. Motorische Meilensteine zu erreichen, ist für diese Kinder nicht möglich [9; 20; 41; 42]. Typischerweise liegt bei den Patienten nur eine Kopie des *SMN2*-Gens vor.

Bei der akuten infantilen SMA (auch Werdnig-Hoffmann-Erkrankung genannt), welche zusammen mit der pränatalen SMA die schwerste Form darstellt, liegt die Lebenserwartung bei unter zwei Jahren. Diese Patienten weisen in der Regel zwei bis drei Kopien des *SMN2*-Gens auf, wobei das Vorhandensein von zwei Kopien dem häufigsten Genotyp entspricht [16]. Initiale Symptome setzen meist innerhalb der ersten sechs Lebensmonate ein. Ein früheres Einsetzen der Symptome geht in der Regel mit einer schlechteren Prognose einher [43].

Erste Anzeichen umfassen die bestehende progrediente Muskelhypotonie mit proximal betonter Muskelschwäche und eingeschränkte motorische Fähigkeiten, einschließlich der Fähigkeit, den Kopf zu heben [44-47]. Aufgrund der Hypotonie kommt es bei den Kindern im Liegen zu einer sogenannten „Froschbein-Position“ [39]. Weitere Merkmale sind Schluckschwierigkeiten (z. B. des eigenen Speichels), fehlende Muskeleigenreflexe, respiratorische Probleme aufgrund schwacher Interkostalmuskulatur (z. B. paradoxe Atmung oder „Bauchatmung“ bei glockenförmiger Brust) und Zungenfaszikulationen [37; 39].

Ernährung stellt bei Patienten mit infantiler SMA ebenfalls ein zentrales Problem dar. Moore et al. (2016) berichteten in einem systematischen Review, dass Fütterungs- und Schluckprobleme bei diesen Patienten weit verbreitet sind [48]. Die Patienten sind als Folge

der bulbären Dysfunktion, Dysphagie und Magen-Darm-Dysmotilität häufig untergewichtig [49; 50]. Ein retrospektives Chart-Review von 12 Patienten in den USA mit infantiler SMA zeigte, dass das durchschnittliche altersbezogene Gewicht dieser Kinder innerhalb des 11., und das größenbezogene Gewicht innerhalb des 15. Perzentils lag [51].

Bei fast 50 % der infantilen SMA-Patienten tritt gastroösophagealer Reflux auf, welcher in den meisten Fällen durch Anwendung säurereduzierender Arzneimittel behandelt wird. Außerdem werden häufig auch Arzneimittel zur Verbesserung der Darmmotilität verwendet [49].

Die Wahrnehmung sowie die kognitive Funktion der Kinder sind in der Regel normal bis überdurchschnittlich. In diesem Zusammenhang zeigen die Kinder bei der Diagnose oftmals einen sehr wachen Gesichtsausdruck, welcher ihrer allgemeinen Schwäche gegenübersteht [39].

Patienten mit infantiler SMA erlernen nie das freie Sitzen [37; 52]. In der Regel verlieren die Patienten während der ersten 18 Lebensmonate jegliche Bewegungsfähigkeit. Ausgenommen hiervon ist lediglich die Bewegung von Fingern, Zehen und der Gesichtsmuskulatur [53]. Der frühzeitige Tod erfolgt oftmals durch Ateminsuffizienz oder Aspirationspneumonien aufgrund von Schluckschwierigkeiten und Problemen beim Abhusten von Schleim und Atemwegssekreten im Zusammenhang mit der muskulären Schwäche [37; 38]. Die infantile SMA führt fast immer zum Versterben oder dauerhafter Beatmung innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Laut Gregoretti et al. (2013) überleben nur 1,3 % der Kinder mit infantiler SMA länger als 24 Monate ohne respiratorische Unterstützung [54]. In verschiedenen Studien variiert das mediane Todesalter zwischen 5,8 und 7,4 Monaten [45; 46; 54]. Eine andere Studie berichtet von einem medianen Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der dauerhaften Beatmung von 13,5 Monaten [22].

#### Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn

Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn, bei denen die Erkrankung zwischen dem siebten und 18. Lebensmonat diagnostiziert wird, zeichnet sich Symptomatik durch eine verzögerte motorische Entwicklung bis zum Erreichen des freien Sitzens aus, wobei eine Bandbreite von klinischen Phänotypen auftreten kann. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einer proximalen Muskelschwäche, Areflexie und Hypotonie [7; 21; 55]. Des Weiteren können orthopädische Komplikationen, wie Skoliose und Kontrakturen der Extremitäten, vorliegen [56]. 77 % der erwachsenen Patienten mit dieser Form der SMA berichten über chronische Schmerzen, häufig im Nacken- und Rückenbereich (92 %) oder in den Beinen (69 %) [57]. Freies Gehen wird nicht erreicht [20]. Die Fähigkeit frei zu sitzen kann im Zuge der Krankheitsprogression wieder verloren gehen [16; 37; 52]. Eine Studie an 105 Patienten ergab, dass die Wahrscheinlichkeit der Beibehaltung des freien Sitzens nach dem ersten und zweiten Lebensjahr bei 91,1 % und nach dem fünften Lebensjahr bei 86,4 % lag [58].

Des Weiteren können Zungenfaszikulationen, distaler Tremor und Fütterungsprobleme auftreten [7; 55]. Nicht sitz- und gehfähige Patienten sind aufgrund von Unterernährung und Wachstumsstörungen häufig untergewichtig [59] und weisen eine verringerte magere Körpermasse auf [60]. Im Gegensatz dazu sind sitz- und gehfähige Patienten häufig von Übergewicht betroffen [26].

Ergänzend prägen respiratorische Probleme und pulmonale Komplikationen im Zusammenhang mit schwacher Interkostalmuskulatur und damit assoziiertem paradoxem Atmen bei glockenförmiger Brust das klinische Bild. Zu den primären respiratorischen Komplikationen gehören ineffektives Abhusten von Schleim aus den unteren Atemwegen, nächtliche Hypoventilation mit Abfall der Blutgaswerte, verminderte Lungen- und Brustwandentwicklung und erhöhtes Risiko für pulmonale Infektionen. Ähnlich wie bei der infantilen SMA sterben viele Kinder frühzeitig an respiratorischem Versagen [37], wobei die Mehrzahl der Patienten das Erwachsenenalter erreicht und die Lebenserwartung je nach Schwere der Erkrankung zwischen zwei und mehr als 40 Jahren liegt [16; 24]. Die Überlebensrate im Alter von 20 Jahren schwankt zwischen 77 und 93 % [24; 46]. In der Regel liegen bei Patienten mit intermediärer SMA drei Kopien des *SMN2*-Gens vor, wobei die Zahl zwischen zwei und vier variieren kann [25].

Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn mit Diagnose nach dem 18. Lebensmonat (chronisch juvenile Form oder Kugelberg-Welander-Erkrankung), erreichen die Patienten häufig die höchsten motorischen Meilensteine, freies Stehen und Gehen, stürzen jedoch vermehrt und weisen Probleme beim Treppensteigen auf. Die Gehfähigkeit kann allerdings im Zuge der Krankheitsprogression verloren gehen [24]. Eine Studie an 25 Patienten zeigte eine Wahrscheinlichkeit von 92 % die Gehfähigkeit im Alter von einem, zwei und fünf Jahren beizubehalten. Diese sank jedoch auf 76,7 % nach 10 Jahren [58]. Häufig verlieren die Patienten die Gehfähigkeit in der Pubertät [20].

Im Zusammenhang mit dieser sich später klinisch manifestierenden Form der SMA kann weiterführend in zwei Sub-Typen unterschieden werden, wobei bei dem einen ein Krankheitsbeginn zwischen 18 und 36 Monaten eintritt und die Patienten nicht in der Lage sein werden, zu laufen und zu springen, während bei den anderen die Fähigkeit zu laufen und zu springen erlernt werden kann und die Erkrankung zwischen dem dritten und 18. Lebensjahr beginnt [20]. In der Regel liegen bei diesen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn drei oder vier Kopien des *SMN2*-Gens vor.

Neben Muskelschwäche und -krämpfen können ähnliche orthopädische Komplikationen (z. B. Skoliose und Hüftgelenkserkrankungen) wie bei der zwischen dem siebten und 18. Lebensmonat manifest werdenden Form der SMA auftreten [56]. Hüftluxationen betreffen ca. 20 – 30 % der Patienten, eine Skoliose sogar fast 100 % der Patienten mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 18. und 36. Lebensmonat [56]. Chronische Schmerzen treten ebenfalls bei einem Großteil der Patienten (77 %) auf [57]. Diese Patienten verlieren zudem im Laufe der Zeit an Muskelkraft. Diese Form der SMA ist durch eine proximale

Muskelschwäche charakterisiert, welche phänotypisch aufgrund des Musters der Schwäche und der häufig vorhandenen Wadenvergrößerung der Becker-Muskeldystrophie sehr ähnlich ist [61].

In der Regel weisen die Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn eine längere Überlebenszeit, bzw. bei späterem Beginn sogar eine normale Lebenserwartung auf [26; 37]. Respiratorische Probleme treten eher selten auf. Bei schwerer betroffenen Patienten kann jedoch eine nächtliche Atemunterstützung erforderlich sein [38].

Bei der mildesten, selten auftretenden Erwachsenenform der SMA verfügen Patienten in der Regel über vier oder mehr Kopien des *SMN2*-Gens. Der Beginn der Erkrankung liegt bei mehr als 18, häufiger bei 20 bis 30 Jahren [37]. Patienten leiden unter milder bis moderater Muskelschwäche, sind gehfähig und weisen eine normale Lebenserwartung auf [16]. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patienten weniger als fünf Prozent der SMA-Patienten ausmachen [26].

Es wird deutlich, dass Überlappungen hinsichtlich des Erkrankungsbeginns und des funktionellen Status bestehen und das phänotypische Spektrum des späteren SMA-Krankheitsbeginns aufgrund dessen ein kontinuierliches ist. Die Klassifikation der verschiedenen Typen wird insofern als nicht mehr zeitgemäß betrachtet.

### Natürlicher Verlauf und Beurteilung von motorischen Funktionen bei SMA

In der normalen Entwicklung erlernen gesunde Kinder im Median ab einem Alter von 6,5 Monaten, frei zu sitzen, und ab einem Alter von 12,8 Monaten zu gehen [21]. Je nach Schwere der Erkrankung erreichen Kinder mit SMA vielleicht nie diese Meilensteine, erfahren eine verzögerte motorische Entwicklung oder verlieren ihre motorischen Fähigkeiten im Verlauf der Erkrankung [37]. Tabelle 3-3 stellt die motorische Entwicklung bei gesunden Kindern und Patienten mit SMA dar.

Tabelle 3-3 Motorische Entwicklung bei gesunden Kindern und Patienten mit infantiler Form und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn

Alter	Normale Entwicklung bei gesunden Kindern	Infantile SMA	Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*
<b>2 – 4 Monate</b>	< 3 Monate: unfähig, den Kopf aufrecht zu halten  3 Monate: hochstützen auf Ellenbogen	Schwache Kopfkontrolle teilweise möglich	Hält den Kopf eigenständig

<b>Alter</b>	<b>Normale Entwicklung bei gesunden Kindern</b>	<b>Infantile SMA</b>	<b>Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*</b>
	<p>4 Monate: wackelt mit dem Kopf; sitzt mit Unterstützung; rollt sich auf eine Seite</p> <p>4 – 5 Monate: krabbelt mit gestreckten Armen; fähig, das eigene Gewicht zu tragen</p>		
<b>6 – 9 Monate</b>	<p>5 Monate: dauerhaft aufrechte Kopfhaltung</p> <p>6 – 7 Monate: sitzt mit Abstützen; rollt von Bauch- in Rückenlage und umgekehrt; Wippen/Federn im Sitzen</p> <p>7 Monate: stabiles Sitzen</p> <p>8 Monate: krabbelt flach auf dem Bauch; steht mit Unterstützung</p>	Unfähig, sich umzudrehen	<p>Meistens in der Lage, sich zu drehen bis drehen und freies Sitzen möglich</p> <p>Teilweise Krabbeln möglich bis krabbelt</p>
<b>10 – 12 Monate</b>	<p>10 Monate: dreht sich im Sitzen; krabbelt auf Händen und Knien</p> <p>11 Monate: Herumgehen (geht an der Hand gehalten)</p> <p>12 Monate: steht frei</p>	<p>Sitzen nie möglich</p> <p>Stehen nie möglich</p>	<p>Sitzt frei bis gelangt ohne Hilfe in sitzende Position</p> <p>Kann in der Lage sein, mit Unterstützung zu stehen bis freies Stehen möglich</p>
<b>15 – 18 Monate</b>	<p>15 Monate: Gehen</p>	Gehen nie möglich	Freies Gehen nie möglich bis freies Gehen

<b>Alter</b>	<b>Normale Entwicklung bei gesunden Kindern</b>	<b>Infantile SMA</b>	<b>Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn*</b>
<b>2 – 3 Jahre</b>	24 Monate: Läuft kontrolliert	Schlechte Prognose über 2 Jahre	Einsetzende Schwäche vor dem 2. Lebensjahr bzw. ab dem 3. Lebensjahr  Probleme beim Aufstehen vom Boden oder Klettern möglich bis Probleme beim Rennen, Klettern oder sportlicher Betätigung möglich  Fähigkeit zu gehen kann verloren gehen
Quelle: [21; 54; 62-64] * Die erreichte motorische Entwicklung variiert innerhalb der Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn je nach Alter bei Krankheitsbeginn sowie Schwere der Erkrankung. Aus diesem Grund wird eine Spanne der potentiell möglichen Entwicklungen angegeben.			

Funktionelle Messungen sind bei der SMA sowohl zur Feststellung der motorischen Fähigkeiten als auch im Hinblick auf die Lebensqualität und Bewältigung des Alltags von großer Bedeutung und können mit Hilfe verschiedener Testverfahren bereits im Säuglingsalter durchgeführt werden.

#### Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)

Der HINE wurde entwickelt, um die motorische Funktionsfähigkeit und das Erreichen von motorischen Meilensteinen bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen zwei und 24 Monaten zu erheben und kann in klinischen Studien bei Kindern mit infantiler SMA eingesetzt werden [64; 65]. Dieser Test besteht aus drei Abschnitten: (1) einer neurologischen Untersuchung, (2) der Beurteilung der motorischen Entwicklung und (3) der Beurteilung des Verhaltens. Eingesetzt wird das Instrument bei der präsymptomatischen oder infantilen SMA [64; 65]. Im Falle von SMA liegt der Fokus auf der zweiten Subskala des HINE, welche die motorischen Meilensteine misst. In jeder der acht Kategorien können drei bis fünf Entwicklungsstufen erreicht werden [64; 65]. Der Gesamtscore der zweiten Subskala beträgt 26. Je höher der Score, desto höher ist die motorische Funktionsfähigkeit. Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die Inhalte und Entwicklungsstufen der zweiten Subskala des HINE.



Tabelle 3-4: Zweite Subskala des HINE

Motorischer Meilenstein	Verbesserung 				
	<b>Bewusstes Greifen</b>	Kein Greifen	Verwendet die ganze Hand	Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen	Pinzettengriff
<b>Fähigkeit zu treten (in Supination)</b>	Kein Treten	Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben	Treten nach oben (vertikal)	Berührung der Beine	Berührung der Zehen
<b>Kopfkontrolle</b>	Keine aufrechte Position	Kopf wackelt	Dauerhaft aufrechte Position	Kopfkontrolle	
<b>Drehen</b>	Kein Drehen	Drehen zur Seite	Vom Bauch auf den Rücken	Vom Rücken auf den Bauch	
<b>Sitzen</b>	Kein Sitzen	Sitzen mit Unterstützung an den Hüften	Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme	Stabiles Sitzen	Dreht sich (Rotation)
<b>Krabbeln</b>	Kopf wird nicht angehoben	Auf den Ellenbogen	Auf den ausgestreckten Armen	Krabbelt flach auf dem Bauch	Auf Händen und Knien
<b>Stehen</b>	Kann das eigene Gewicht nicht halten	Kann das eigene Gewicht halten	Stehen mit Hilfe	Stehen ohne Hilfe	
<b>Gehen</b>	Kein Gehen	Federnd gehen	Herumgehen (mit Festhalten)	Unabhängiges Gehen	

Quelle: adaptiert nach Haataja et al. (1999) [64]

In einer Studie von Haataja et al. (1999) wurden gesunde Kinder im Alter von 12 Monaten (n = 92) und im Alter von 18 Monaten (n = 43) einer Untersuchung mittels des HINE unterzogen, um ihre HINE-Werte bezüglich ihrer Entwicklung, einschließlich der motorischen Meilensteine, zu vergleichen [64]. Im Alter von 12 Monaten besaßen 90 % der Kinder eine gute Kopfkontrolle, konnten aufrecht sitzen, beherrschten den Pinzettengriff,

konnten ihre Füße berühren, sich vom Rücken auf den Bauch und umgekehrt drehen und konnten auf ihren Händen und Knien krabbeln. Ca. 79 % konnten frei stehen und 51 % frei gehen. Mit Erreichen des 18. Lebensmonats wiesen über 90 % mindestens zwei entwicklungsrelevante Meilensteine auf.

Im Zuge des Krankheitsverlaufs erreichen Patienten mit infantiler SMA nur selten motorische Meilensteine und diese auch nur teilweise. Dies gilt selbst bei Anwendung aktueller Therapiestandards. De Sanctis et al. (2016) zeigten dies in einer retrospektiven multizentrischen Studie zum natürlichen Verlauf (Natural History Study) bei 33 Patienten mit infantiler SMA: Alle Patienten hatten einen Wert von 0 auf einer Skala von 0 bis 4 in den Items Sitzen, Drehen, Krabbeln, Stehen oder Gehen. Lediglich für die Items Kopfkontrolle, Treten und Greifen wurde ein Score von 1 auf einer Skala von 0 bis 4 erreicht [40]. Kinder bei denen die Symptome erst nach einem Alter von sechs Monaten einsetzen, konnten einen Wert von 1 länger aufrechterhalten im Vergleich zu Kindern mit Symptombeginn vor dem Alter von sechs Monaten. Keines der Kinder in der Studie erreichte einen der wichtigen entwicklungsrelevanten Meilensteine, wie Überrollen oder das freie Sitzen [40]. Somit ist jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins wie z. B. Drehen oder Sitzen als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

#### Motorische Meilensteine nach WHO-Kriterien

Die Kriterien der WHO wurden zur Beurteilung der Entwicklung von motorischen Meilensteinen bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von fünf Jahren entwickelt. Es werden die sechs motorischen Meilensteine in altersgerechten Zeitfenstern erhoben (Abbildung 3-3) [66]. Die Kriterien können sowohl bei Patienten mit präsymptomatischer als auch mit späterem SMA-Krankheitsbeginn eingesetzt werden.

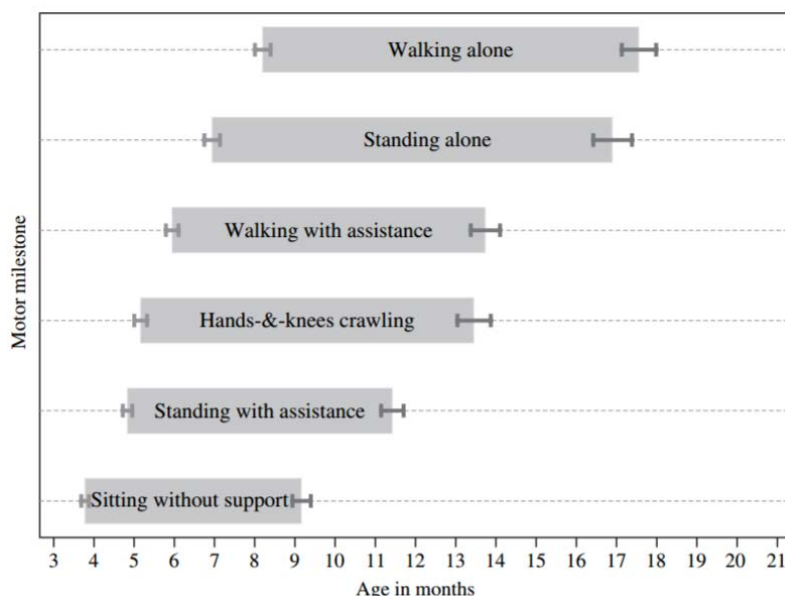


Abbildung 3-3: Motorische Meilensteine nach WHO Kriterien [66]

### Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)

Der CHOP INTEND wurde speziell für Patienten mit infantiler SMA entwickelt und hat sich in dieser Population als ein verlässliches, sicheres und einfach anzuwendendes Messinstrument mit guter Inter-Rater- und Intra-Rater-Reliabilität erwiesen [22; 67]. Der CHOP INTEND beinhaltet die Beurteilung der motorischen Funktion bei Patienten mit infantiler SMA anhand von 16 verschiedenen Items. Kraft der Nackenmuskulatur, des Körperstammes sowie der proximalen und distalen Extremitäten wird einerseits durch Beobachtung (spontane Bewegungen) und andererseits im Rahmen provozierter Bewegungen (ausgelöste Reflexbewegungen) beurteilt. Die erzielten Funktionen werden mit einem Score von 0 (nicht funktional), 1 (gering funktional), 2 (teilweise funktional), 3 (fast vollständig funktional) und 4 (voll funktional) für jedes der 16 Items bewertet. Je höher der Gesamtscore, desto höher sind die motorischen Fähigkeiten. Das Instrument wurde als Teil einer multizentrischen Studie zum natürlichen Verlauf (Natural History Study) im Jahr 2011 validiert und spiegelt die Schwere der Erkrankung (Anzahl der *SMN2*-Kopien und Bedarf an Beatmung) wider. Der CHOP INTEND und das Alter oder die Beatmungspflichtigkeit korrelierten hierbei signifikant. Patienten, die eine Beatmung benötigten, erzielten einen signifikant niedrigeren Score als Patienten, die keine Beatmung benötigten [68].

### Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE)

Die HF MSE ermöglicht die Beurteilung der motorischen Funktion und des motorischen Fortschritts von Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn und ist ein etablierter und validierter Endpunkt in klinischen Studien [68; 69]. Der HF MSE besteht aus der 20-Item-Skala Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) sowie 13 zusätzlichen Items des Gross Motor Function Measure (GMFM). Anhand der HF MSE werden 33 motorische Aufgaben bewertet, wobei jede Aufgabe 0 bis 2 Punkte erhält. Der Gesamtscore reicht von 0 (keine Aktivitäten können ausgeführt werden) bis 66 (alle Aktivitäten können ausgeführt werden) [70; 71]. Als klinisch relevant wurde in einer multizentrischen Phase II-Studie von L-Carnitin und Valproinsäure bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn eine Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte im Vergleich zu Studienbeginn angesehen [70; 72]. Die Übereinstimmung zweier Bewerter (Inter-Rater-Reliabilität) lag bei  $> 99\%$  [73], außerdem verfügt das Instrument über eine gute Test-Retest-Reliabilität [69].

### Revised Upper Limb Module (RULM)

Das Revised Upper Limb Module (RULM) dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei nicht gehfähigen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter. Getestet werden die Leistung der Schultern, der Ellenbogen, der Handgelenke und die Handfunktionen anhand von 20 Items, welche Aktivitäten des täglichen Lebens, wie z. B. einen Becher zum Trinken an den Mund heben, reflektieren. Hierbei weist jedes Item ein anderes Scoring-System auf. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Punkte der einzelnen Items (Gesamtspanne 0 – 37), wobei ein höherer Score einer größeren Funktionalität entspricht. Das RULM weist eine gute Inter-Rater-Reliabilität auf und wird als valide für Patienten mit dieser SMA Form angesehen [74].

#### Assessment of Caregiver Experience With Neuromuscular Disease (ACEND)

Der ACEND wurde entwickelt, um die Auswirkungen schwerer neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern – einschließlich Kindern mit SMA – auf die Eltern/den Erziehungsberechtigten zu quantifizieren [75]. Dieses Bewertungsinstrument wird von den Eltern/dem Erziehungsberechtigten ausgefüllt und enthält sieben Domänen, anhand welcher die körperliche Beeinträchtigung in Bezug auf das Füttern/Pflegen/Ankleiden (6 Items), Sitzen/Spielen (5 Items), Bewegung (5 Items) und auf die Fortbewegung (7 Items) sowie zeitliche (4 Items), emotionale (9 Items) und finanzielle (5 Items) Belastungen evaluiert werden. Die einzelnen Items werden auf einer 5- bzw. 6-Punkte-Skala bewertet und die Punkte für den Gesamtscore (0 – 100) aufsummiert. Ein höherer Gesamtscore entspricht hierbei einer geringeren Belastung für die Eltern/den Erziehungsberechtigten. Insofern vermittelt der Score die körperliche, emotionale und finanzielle Auswirkung der Erkrankung auf die Gesundheit der Angehörigen [76].

#### **Aspekte der Lebensqualität**

Der Krankheitsfortschritt sowie der Verlust der motorischen Funktionsfähigkeit sind mit einer großen psychologischen Last für Pflegende und Familien verbunden. Eine US-Studie zur patientenberichteten Krankheitslast bei 15 erwachsenen Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn identifizierte Symptome und Einschränkungen der Patienten, die einen Einfluss auf das körperliche, mentale und soziale Wohlbefinden haben [77]. Folgende Aspekte hatten dabei den größten Einfluss auf den Alltag der Patienten:

- Schwierigkeiten bei der Körperpflege
- Schwierigkeiten beim Anziehen
- Eingeschränktes Gehen
- Verminderte Unabhängigkeit

- Verminderte Fähigkeit, schwere Lasten mit den Armen zu tragen
- Schwierigkeiten, einen Stift zu halten
- Vermehrte Abhängigkeit von Familienmitgliedern
- Schwäche in den Armen
- Schwierigkeiten beim Essen

#### Pediatric Generic Core Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL)

Beim PedsQL handelt es sich um ein validiertes Messinstrument sowohl für gesunde Kinder als auch für Populationen mit akuten oder chronischen Erkrankungen, einschließlich neuromuskulären Erkrankungen, im Alter von zwei bis 18 Jahren. Evaluiert wird inwieweit in den letzten vier Wochen Probleme hinsichtlich der 23 abgefragten Items beim Kind aufgetreten sind. Hierfür wird eine 5-Punkte-Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = oft ein Problem sowie 4 = fast immer ein Problem genutzt. Die Items werden entgegengesetzt bewertet und linear in eine 0–100 Punkte-Skala transformiert (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), so dass ein höherer Score mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items [78; 79]. Der PedsQL wird als valide für die gesamte SMA-Population angesehen [79].

Das Neuromuscular Module 3.0 beinhaltet 25 Items und ergänzt die allgemeinen Skalen des PedsQL. Das Modul wurde speziell für die Beurteilung der Patientenwahrnehmung von krankheitsrelevanten Tätigkeiten entwickelt. Hierbei zielt ein krankheitsspezifischer Fragebogen auf die Bewertung des Status der neuromuskulären Erkrankung durch den Patienten ab. Das Instrument besteht für Kinder von fünf bis 18 Jahren aus einem Selbstbericht und einem ergänzenden Fragebogen für Eltern; für Kinder von zwei bis vier Jahren ist ausschließlich ein Elternfragebogen vorgesehen. Das Format, die Aufteilung der Likert-Skala und die Bewertungsmethode entspricht dem des allgemeinen PedsQL, so dass auch hier ein höherer Gesamtscore auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist [78; 79].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Therapeutische Möglichkeiten**

Derzeit sind in der Indikation der SMA keine Arzneimittel neben Nusinersen zugelassen. Die Therapie der SMA umfasst einzig langfristige, symptomorientierte, patientenindividuelle Behandlungsmaßnahmen. Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich. Die symptomatische Behandlung adressiert in diesem Zusammenhang die primären und sekundären Effekte der Muskelschwäche und sollte eine Therapie pulmonaler Komplikationen, Ernährungs- und gastrointestinale Unterstützung, orthopädische Versorgung, Rehabilitation sowie gegebenenfalls Sterbebegleitung umfassen [37]. Ein multidisziplinäres Team mit Erfahrung bei der spezifischen Betreuung von SMA-Patienten und Familien wird in der Regel als am effektivsten für die Behandlung von SMA angesehen. Die Krankheitslast und die damit verbundene benötigte Therapie korreliert bis zu einem gewissen Grad mit der Form der SMA, so dass schwerere Formen eine intensivere Behandlung notwendig machen. Jedoch sollte die Therapie stets an die individuelle Situation und den Zustand des Patienten (sitz-/gehfähig oder nicht) und den erwarteten Verlauf der Erkrankung angepasst werden. Von essentieller Bedeutung werden derzeit die frühzeitige Bereitstellung von geeigneten Behandlungsoptionen sowie proaktive Entscheidungen bezüglich Pflege und Therapie angesehen, um die Symptome und die damit verbundenen Belastungen für Patienten und Angehörige bestmöglich zu reduzieren, da eine kausale oder krankheitsmodifizierende Therapie bislang nicht vorhanden war [26]. Im Folgenden wird auf die verfügbaren Therapiemöglichkeiten hinsichtlich der verschiedenen auftretenden Symptomatik eingegangen.

#### *Respiratorische Versorgung*

Empfehlungen bezüglich des chronischen respiratorischen Managements umfassen Methoden zur Atemwegshygiene (z. B. mechanische Insufflation-Exsufflation, Absaugen von Schleim und manuelle Hustenunterstützung) sowie nicht invasive Beatmung (NIV, Non-Invasive Ventilation) [31; 37]. Im Zusammenhang mit dem akuten respiratorischen Management sollte der Fokus verstärkt auf der Befreiung der Atemwege von Schleim und Sekret (mit den genannten Methoden), einer vermehrten Unterstützung der Atmung mittels nicht invasiver Methoden, dem Management von Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr sowie der Gabe von Antibiotika liegen [27; 31; 37]. Generell fällt Säuglingen und Kindern mit SMA das Atmen in Rückenlage leichter als in sitzender Position. Respiratorische Physiotherapie sollte stets

begleitend erfolgen, um – unter anderem – auch Eltern oder Pflegende mit manuellen Techniken zur Unterstützung des Abhustens vertraut zu machen [31]. NIV, beispielsweise mittels einer Nasenmaske über Nacht, sollte kurativ die Primärbehandlung für Kinder mit akuter Ateminsuffizienz, rezidivierenden nächtlichen Phasen mit Sauerstoffmangel und Hyperkapnie bei langsam abnehmender ventilatorischer Kapazität oder Atemwegsinfekten darstellen [8; 31; 37]. In akuten Fällen sollte die NIV auch tagsüber erfolgen. BiPAP-Beatmung (Biphasic Positive Airway Pressure) stellt eine häufig eingesetzte NIV-Methode dar [37]. Laut des International Standard of Care Committee for SMA sollte eine Tracheotomie sowie invasive (mechanische) Beatmung für nicht sitzfähige Patienten mit zunehmend häufiger auftretenden pulmonalen Infektionen sowie für Patienten, bei denen NIV kontraindiziert oder nicht effektiv ist (z. B. bei persistenten Atemwegsobstruktionen und Schluckstörungen), in Betracht gezogen werden [31; 37]. Jedoch geht mit einer invasiven Beatmung in der Regel eine Hospitalisierung sowie eine verringerte Lebensqualität für den Patienten einher, weshalb eine NIV, sofern möglich, stets vorzuziehen ist. In einer retrospektiven Studie an Patienten mit infantiler SMA in den USA führte frühzeitig eingesetzte, proaktive NIV gegenüber supportiver NIV zu einer längeren Überlebensdauer und reduzierte die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung mittels Tracheotomie auf 3 % [80]. Auch Finkel et al. (2017) befürworteten in ihrem Konsens-Papier zur Standardtherapie von SMA bei Patienten mit infantiler SMA den proaktiven Einsatz von respiratorischer Unterstützung wie dem Absaugen von Schleim und NIV anstelle einer reaktiven Versorgung [27]. Dauerhafte Beatmung und/oder Tracheotomie sind für sitz- und gehfähige SMA-Patienten aufgrund der reduzierten Lebensqualität zu vermeiden [37]. Bei ateminsuffizienten Patienten mit SMA Typ I mit sehr schlechter Prognose und kurzer Überlebensdauer stellt die Entscheidung hinsichtlich einer dauerhaften (invasiven) Beatmung ein ethisches Dilemma dar, nicht zuletzt im Hinblick auf die Lebensqualität [8]. Periodische Hyperinsufflation sollte bei SMA-Patienten ab einem Jahr präventiv zum Einsatz kommen, um die Entwicklung und Funktion der Lunge sowie des Brustkorbes zu erhalten [31]. Zur Reduktion des Risikos von (Atemwegs-)Infektionen sind Immunisierungen gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae sowie die jährliche Influenzaimpfung empfohlen [31]. In den ersten beiden Lebensjahren wird zusätzlich eine Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Prophylaxe empfohlen [81; 82].

### *Ernährung und gastrointestinale Unterstützung*

In Bezug auf die Ernährung von SMA-Patienten sollte bei Schluckschwierigkeiten eine Umstellung der Nahrungskonsistenz auf weiche Nahrung erfolgen. Auf diese Weise lässt sich gleichzeitig die Dauer der Mahlzeiten verkürzen. Des Weiteren sollten Flüssigkeiten eingedickt werden, um Aspiration zu vermeiden [37]. Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ist außerdem die Körperhaltung bzw. die Kopfposition des Kindes entscheidend, um Verschlucken vorzubeugen [31]. Die optimale Position sollte zusammen mit einem Ergo- oder Physiotherapeuten evaluiert werden, um die Fähigkeit zur selbstständigeren Nahrungsaufnahme zu verbessern sowie die Sicherheit und Effektivität des

Schluckens zu erhöhen [37]. Im Falle einer unzureichenden Nahrungsaufnahme sowie dem Risiko einer Unter- oder Mangelernährung sollte eine künstliche Ernährung über eine Nasensonde bzw. in schweren Fällen eine dauerhafte künstliche Ernährung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Sonde) erfolgen [8; 31]. Gleichzeitig sollte eine regelmäßige Beurteilung des Ernährungszustandes durch einen Diät- oder Ernährungsberater stattfinden. Im Falle von gastroösophagealem Reflux können (kurzfristig) Antazida und/oder Säuresekretehemmer symptomatisch zum Einsatz kommen. Ihre längerfristige Gabe sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für Gastroenteritis und Pneumonie vermieden werden. Ergänzend können motilitätssteigernde Mittel bei verminderter Motilität und verzögerter Magenentleerung sowie Probiotika zur Aufrechterhaltung der Darmflora angewendet werden [31; 37]. Allgemein sollten ernährungsspezifische Faktoren stets im Kontext der individuellen Umstände und Bedürfnisse des Patienten sowie dem gewünschten Grad an Intervention (z. B. hinsichtlich künstlicher Ernährung) gesehen und entsprechend angepasst werden [27].

### *Muskuloskelettale und orthopädische Versorgung*

Die muskuloskelettale und orthopädische Versorgung für SMA-Patienten beinhaltet eine Kombination aus Physiotherapie, orthopädischen Hilfsmitteln und rehabilitativen Maßnahmen sowie gegebenenfalls operativen Eingriffen. Die Eindämmung von skelettalen Veränderungen infolge der Muskelschwäche und der daraus folgenden Unbeweglichkeit während der eigentlichen Wachstumsphase der Kinder stellt das übergeordnete Ziel in der Behandlung von SMA-Patienten dar. Der Fokus sollte, neben der Vermeidung von Kontrakturen, auf der Wirbelsäulenführung liegen, um die respiratorische Funktion und (falls möglich) das Sitzen uneingeschränkt zu erhalten [27; 31]. Ziel der Physiotherapie ist, neben der Atemtherapie zur Verbesserung der Lungenbelüftung und Thoraxbeweglichkeit, eine Verbesserung der maximalen Kraft und Koordination der Muskulatur – je nach Zustand des Patienten mittels aktiver oder passiver Bewegungen [8]. Ergänzend sollte ein intensives Schmerzmanagement erfolgen [31]. Des Weiteren können Sitz-, Steh- und Gehhilfen, wie z. B. Orthesen für die oberen und unteren Extremitäten oder auch Kopfstützen, helfen, die Funktion und die Mobilität zu verbessern. Ebenso profitieren SMA-Patienten bereits im Kindesalter von einem (elektrischen) Rollstuhl, welcher ihren Bewegungsradius erweitert und gleichzeitig ihre geistige und soziale Entwicklung fördert [8]. Ein korrekatives Korsett kann im Falle von Rumpf-Hypotonie oder beginnender Skoliose verordnet werden [31]. Regelmäßiges Stehen (z. B. im Stehständer oder mit Geh-Orthesen) zeigte ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Progredienz der Skoliose. Bei trotz allem anhaltenden Fortschreiten der Skoliose mit negativem Einfluss auf die respiratorische Funktion und die Sitzposition sollte bei ausreichendem Alter und skelettaler Entwicklung eine operative Stabilisierung der Wirbelsäule in Betracht gezogen werden [8; 37; 62]. In der Regel sollte eine Versteifung der Wirbelsäule bei nicht gehfähigen Patienten mindestens bis zum Alter von zehn bis zwölf Jahren hinausgezögert werden; bei gehfähigen Patienten sollte das mit der Operation verbundene Risiko des Verlustes der Gehfähigkeit sorgfältig abgewogen werden [37; 56]. Für



Patienten mit infantiler SMA ist im Falle der Entwicklung einer Skoliose eine korrektive Operation aufgrund der limitierten Lebenserwartung nicht üblich [37; 62].

Ergänzend können Ergotherapie sowie bei Schluckstörungen und durch Kieferkontrakturen beeinflusster Sprechfähigkeit Logopädie hilfreich sein [37]. Im Zusammenhang mit der Ergotherapie sollte insbesondere bei älteren gehfähigen Patienten ebenfalls eine Beurteilung und gegebenenfalls Modifizierung des häuslichen Umfeldes erfolgen [26; 37]. Zudem profitieren Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn von Hilfsmitteln zur Unterstützung und Steigerung der Unabhängigkeit im täglichen Leben (Unterstützungstechnologien und adaptive Ausrüstung, z. B. Greifzangen, Aufrichthilfen oder Toilettensitzerhöhungen) [37].

Bei allen nicht medikamentösen Behandlungen sollte je nach Bedarf und Status des Patienten (nicht sitzfähig, sitzfähig und gehfähig) eine entsprechende Anpassung und Auswahl der vorhandenen Optionen erfolgen [37].

### *Palliative Versorgung*

Im Zusammenhang mit schwerer SMA entsteht oft ein Konflikt zwischen der Verlängerung des Lebens und der Lebensqualität des Patienten. Insbesondere stellt sich die Frage, inwiefern eine Lebensverlängerung für den Patienten positiv (im Sinne einer reduzierten Krankheitslast) oder negativ (im Sinne eines verlängerten Leidens) ausfällt. Die Entscheidung für oder gegen die Fortsetzung einer Behandlung sollte jedoch weder als einfaches Für und Wider noch als unveränderlich in Anbetracht der Umstände angesehen werden. Eine Entscheidung für eine PEG-Sonde sollte möglichst frühzeitig getroffen werden, um eine sichere Ernährung zu gewährleisten, wenn die Risiken geringer sind, als in späteren Phasen der Erkrankung, wenn die Nahrungsaufnahme schwieriger geworden ist. Ebenfalls sollten Interventionen im Falle von akuten lebensbedrohlichen Atemwegsinsuffizienzen frühzeitig mit den Angehörigen bzw. den Patienten besprochen werden. Bei Patienten mit infantiler SMA und sehr kurzer Überlebensdauer sollte eine dauerhafte (invasive) Beatmung gegenüber einer nicht invasiven palliativen Atemunterstützung sorgfältig abgewogen werden. Wird eine Entscheidung gegen eine maschinelle Beatmungsunterstützung getroffen, können bei einsetzender terminaler Atemnot Narkotika zur Erleichterung zum Einsatz kommen [37]. Standards bezüglich der palliativen Versorgung von SMA-Patienten gibt es bislang nicht [27]. In jedem Fall ist jedoch die Unterstützung durch ein multidisziplinäres Team, einschließlich Sterbe- und Trauerbegleitung (z. B. im Rahmen eines Hospizaufenthaltes) zu empfehlen [37].

### **Limitationen der Versorgung der SMA-Patienten**

Bislang liegt der Fokus verfügbarer Versorgungsmöglichkeiten auf der Behandlung und Linderung der Symptome im Zusammenhang mit SMA. Trotz bestmöglicher Unterstützung der Patienten führt die Erkrankung bei schweren Formen aufgrund zunehmendem respiratorischen Versagen sowie kontinuierlichem Fortschreiten der allgemeinen Schwäche in der Regel zum frühzeitigen Tod von Säuglingen und Kindern. Es gibt diesbezüglich derzeit

keine Therapie, welche sich positiv auf die Erhaltung bzw. Verbesserung der motorischen Meilensteine auswirkt und im Falle von infantiler SMA das Risiko einer dauerhaften Beatmung oder eines frühzeitigen Todes reduziert. Für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn ist die Krankheitsprogression häufig mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens, z. B. durch das Angewiesen sein auf einen Rollstuhl, verbunden. Bei präsymptomatischen Patienten ohne klinische Symptome ist die Diagnosestellung und damit der Start einer Therapie oftmals sehr verzögert, was zu einer schlechteren Prognose führen kann [83].

### **Bedarfsdeckung durch Nusinersen**

Nusinersen stellt in diesem Zusammenhang die erste und derzeit einzige krankheitsmodifizierende Behandlung von SMA dar, welche die motorischen Funktionen verbessert und die Überlebensrate der Patienten erhöht, indem es Einfluss auf die Krankheitsprogression nimmt. Bei Nusinersen handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Antisense-Oligonukleotide, welcher dem Körper dabei hilft, größere Mengen des SMN-Proteins, das bei SMA-Patienten in zu geringer Konzentration vorhanden ist, zu produzieren. Dadurch wird der Verlust von Nervenzellen begrenzt und die Muskelkraft verbessert [11]. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Studienergebnisse weisen zudem auf eine Erhöhung der Überlebensrate bei infantiler SMA hin. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Gegenüber der bisherigen Versorgung mit BSC kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen [83]. Klug et al. (2016) berichten in diesem Zusammenhang von einem hohen Verbesserungspotential hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Therapien, welche den Verlauf der Erkrankung abschwächen könnten [84]. Ebenso geht mit einer Verbesserung der motorischen Funktionen eine Reduzierung der mit der derzeitigen Behandlung verbundenen Belastungen für Eltern und Angehörige einher [83].

Patienten mit SMA wird es durch die Therapie mit Nusinersen ermöglicht, normale Entwicklungsstufen hinsichtlich der Bereiche Spielen, Lernen, Sprechen, Verhalten und Bewegung zu erleben, welche bislang verzögert oder gar nicht erreicht wurden [83]. In diesem Zusammenhang wird eine möglichst frühe Behandlung als förderlich hinsichtlich des Überlebens angesehen [85]. Aus diesem Grund sollte Nusinersen auch bei präsymptomatischen SMA-Patienten zum Einsatz kommen. Es wird angenommen, dass sich die positiven Effekte im Zusammenhang mit Nusinersen bei der Behandlung über einen längeren Zeitraum als in den bisherigen Studien hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Verbesserung der motorischen Funktionen bzw. dem Grad der Verbesserung noch verstärken werden [86].

Einer aktuellen europäischen Studie von Rouault et al. (2017) zufolge stellt für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn bereits die Stabilisierung des aktuellen klinischen Zustandes (beispielsweise der Erhalt der Fähigkeit des eigenständigen Essens oder Waschens) einen therapeutischen Fortschritt für die Befragten dar. In diesem Zusammenhang gaben 96,5 % von 822 befragten Patienten an, dass eine medikamentöse Behandlung, welche die Krankheitsprogression eindämmt und vorhandene motorische Funktionen erhält, einen Fortschritt darstellen würde; 81,3 % würden dies sogar als einen erheblichen Fortschritt ansehen. Hinsichtlich der Entwicklung von medikamentösen Therapien befürworten 29 % die zukünftige Forschung zu Wirkstoffen, welche die Muskelkraft erhalten oder verbessern [87].

Zusammengefasst ergibt sich ein klarer Therapiebedarf für SMA-Patienten mit Nusinersen, da bislang keine anderen krankheitsmodifizierenden Behandlungen vorhanden sind. Diese sind jedoch dringend notwendig, um den Verlust der motorischen Funktionen und den fatalen Verlauf der SMA sowie das damit verbundene Leiden zu reduzieren. Patientenbefragungen ergänzen den hohen Bedarf durch die Forderung nach einer Therapie zur Krankheitseindämmung und zum Erhalt der vorhandenen Funktionen [87]. Nusinersen ist in der Lage, den in diesem Zusammenhang bestehenden therapeutischen Bedarf durch seine krankheitsmodifizierende und -stabilisierende Wirkung zu decken.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bedingt durch den Umstand, dass es sich bei der SMA um eine seltene Erkrankung handelt, sind publizierte epidemiologische Daten zur SMA nur in einem sehr geringen Umfang verfügbar. Um einen Überblick über die vorhandenen Daten zu erlangen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, mit dem Ziel, relevante Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der SMA zu identifizieren. Da der Schwerpunkt der Recherche vor allem auf der Identifizierung aktueller Daten zur Erkrankung lag, wurde der Zeitraum auf die letzten fünf Jahre beschränkt. Innerhalb dieses Zeitraumes ließ sich jedoch nur eine für die hier vorliegende Fragestellung relevante australische Studie, Tassie et al. (2013), identifizieren [5]. Aufbauend auf die systematische Datenbankrecherche wurde eine Handsuche nach dem Schneeballsystem durchgeführt. Hierbei wurden die Literaturverzeichnisse von mit SMA assoziierten Publikationen nach weiteren Veröffentlichungen zur Epidemiologie innerhalb der letzten 25 Jahre durchsucht. Im Zuge dieser erweiterten Recherche konnten 12 zusätzliche Studien zur Epidemiologie der SMA

gefunden werden [1-4; 88-95]. Alle identifizierten weiteren Studien wurden im Zeitraum vor der prädefinierten 5-Jahres-Grenze publiziert und konnten daher im Rahmen der systematischen Recherche nicht gefunden werden. Eine Übersicht über die durch die Recherchen gefundenen Studien zur Epidemiologie der SMA findet sich in Tabelle 3-5. Auf Grundlage der Literatur zu SMA ließ sich bereits im Vorwege vermuten, dass die Daten zur Prävalenz je nach Region stark variieren. So weisen beispielsweise Länder mit einem hohen Anteil intrafamiliärer Hochzeiten eine relativ hohe SMA-Prävalenz bzw. Inzidenz im Vergleich zu den westlichen Ländern auf, wo dies nicht so weit verbreitet ist [94]. Um die Ergebnisse nicht zu verzerren, wurden folglich nur Studien aus Europa zur endgültigen Analyse eingeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Studien, deren epidemiologische Angaben nicht auf diagnostizierten Fällen von SMA, sondern auf einer Schätzung anhand der Anzahl von gesunden heterozygoten Mutationsträgern in der Bevölkerung basieren.

Tabelle 3-5: Einschluss von Quellen für Prävalenz und Inzidenz der SMA

Quelle	Land	Ausschlussgrund <sup>a)</sup>
<b>Bibliografische Datenbankrecherche</b>		
Tassie et al. (2013) [5]	Australien	A4
<b>Hand- und Schneeballsuche</b>		
Mostacciolo et al. (1992) [88]	Italien	Eingeschlossen
Thieme et al. (1993) [89]	Deutschland	Eingeschlossen
Thieme et al. (1994) [90]	Deutschland	Eingeschlossen
Chung et al. (2003) [91]	China	A4
Ogino et al. (2004) [92]	-*	A2
Arkblad et al. (2009) [1]	Schweden	Eingeschlossen
Norwood et al. (2009) [93]	England	Eingeschlossen
Jedrzejowska et al. (2010) [2]	Polen	Eingeschlossen
Prior et al. (2010) [3]	USA	A4
Shawky et al. (2011) [94]	Ägypten	A4
Sugarman et al. (2012) [4]	USA	A4
Orphanet Report November 2016 [95]	Europäische Länder	Eingeschlossen
* Meta-Analyse, welche mehrere Länder beinhaltet		
<sup>a)</sup> <u>Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen:</u>		

Quelle	Land	Ausschlussgrund <sup>a)</sup>
A1	Fokus auf eine andere Indikation als SMA	
A2	Studie ist keine Primärerhebung	
A3	Daten beruhen nicht auf diagnostizierten Fällen	
A4	Studie enthält keine europäischen Daten	

Da die beiden aus Deutschland stammenden Studien von Thieme et al. vor 23 bzw. 24 Jahren publiziert wurden [89; 90], werden deren Ergebnisse durch Daten aus aktuelleren europäischen Studien ergänzt. Neben den beiden deutschen Studien berichten auch die schwedische Studie von Arkblad et al. [1] sowie die englische Studie von Norwood et al. [93] Zahlen zur Punktprävalenz, welche im Folgenden zur Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Die Studien von Mostacciolo et al. [88], Jedrzejowska et al. [2] und der Orphanet Report November 2016 [95] hingegen präsentieren Inzidenzzahlen oder Geburtsprävalenzen. Eine Übersicht eingeschlossener Studien findet sich in Tabelle 3-6.

Tabelle 3-6: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz der infantilen Form und späterem SMA-Krankheitsbeginn

Quelle	Land/ Region	Prävalenz /100 000 von der Gesamt- population	Inzidenz /100 000 Lebendgebore- ne (Geburts- prävalenz)	Inzidenz /100 000 von der Gesamt- population	Bezugsjahr/ Periode
Mostacciolo et al. (1992) [88]	Italien (4 Provinzen in Venetien)	k. A.	Geburtsprävalenz <sup>a)</sup> 7,79 (Typ I-III) 4,07 (Typ I) 2,21 (Typ II) 1,51 (Typ III)	k. A.	1960 – 1983
Thieme et al. (1993) [89]	Deutschland (West-Thüringen)	Punktprävalenz <b>0,17 (Typ I)</b>	<b>9,80 (Typ I)</b>	k. A.	1974 – 1987  Prävalenz wurde am 31.12.1987 ermittelt
Thieme et al. (1994) [90]	Deutschland (West-Thüringen)	Punktprävalenz 1,62 (Typ Ib, II und III)	10,62 (Typ Ib, II und III)	k. A.	1974 – 1987  Prävalenz wurde am 31.12.1980 ermittelt
Arkblad et al. (2009) [1]	Schweden (West-Schwedische Gesundheitsregion)	Punktprävalenz 3,20 (Typ I-III, < 16 Jahre)	Kumulative Inzidenz <sup>a)</sup> 8,47 (Typ I-III) <b>3,58 (Typ I)</b> <b>2,07 (Typ II)</b> <b>2,82 (Typ III)</b>	k. A.	1980 – 2006

Quelle	Land/ Region	Prävalenz /100 000 von der Gesamt- population	Inzidenz /100 000 Lebendgebore- ne (Geburts- prävalenz)	Inzidenz /100 000 von der Gesamt- population	Bezugsjahr/ Periode
Norwood et al. (2009) [93]	England (nördliche Region)	Punktprävalenz 1,87 (Typ I-III) <b>0,10 (Typ I)</b> <b>0,57 (Typ II)</b> <b>0,64 (Typ III)</b>	k. A.	k. A.	Prävalenz wurde am 01.08.2007 ermittelt
Jedrzejowska et al. (2010) [2]	Polen	k. A.	10,26 (Typ I-III) 7,05 (Typ I) <b>1,23 (Typ II)</b> <b>1,95 (Typ III)</b>	k. A.	1998 –2005
Orphanet Report November 2016 [95]	Europäische Länder	k. A.	20 (alle Typen)	2,60 (Typ I-IV) 0,26 (Typ I) 1,23 (Typ II) 1,10 (Typ III) 0,32 (Typ IV)	k. A.
<b>Resultierende Spannen: (pro 100 000) Infantile SMA</b>		<b>Prävalenz: 0,10 – 0,17</b>	<b>Inzidenz (Lebendgeborene): 3,58 – 9,80</b>		
<b>späterer SMA- Krankheitsbeginn</b>		<b>1,09 – 1,33</b>	<b>3,18 – 4,89</b>		

a) Zur einheitlichen Angabe von 2 Nachkommastellen wurden die Zahlen auf Grundlage der publizierten Daten neu berechnet.

Die fett hervorgehobenen Zahlen markieren die für die Berechnung der Spannen herangezogenen Inzidenzen bzw. Prävalenzen.

k. A. = keine Angaben; SMA = spinale Muskelatrophie

Wie aus Tabelle 3-6 ersichtlich wird, unterliegen die verschiedenen epidemiologischen Daten zur SMA starken Schwankungen und weisen somit kein einheitliches Bild auf. Ursache hierfür ist vermutlich das seltene Auftreten der Erkrankung, sodass bereits kleine Unterschiede in den Fallzahlen innerhalb der einzelnen Studien einen signifikanten Einfluss auf die anschließende Hochrechnung auf Basis der Gesamtbevölkerung haben. Zudem ist der zeitliche Abstand der jeweiligen Erhebungszeiträume zum Teil erheblich, sodass man hier auch eine Entwicklung in Bezug auf diagnostische Methoden und Kriterien annehmen kann. Es lässt sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Erhebungszeitraum und der Höhe der epidemiologischen Zahlen erkennen.

*Alle nachfolgenden Prävalenz- und Inzidenzzahlen sind als pro 100.000, bzw. pro 100.000 Lebendgeborene zu verstehen.*

### Ermittlung der Prävalenzspannen

Für die Ermittlung der Prävalenzspanne für die infantile SMA wurde die niedrigste und die höchste in Tabelle 3-6 aufgeführte ermittelte Prävalenzzahl für die Patientengruppe verwendet. Die Studien von Thieme et al. [90] und Arkblad et al. [1] wurde nicht verwendet, da bei diesen die SMA Typen nicht eindeutig zugeordnet und folglich keine Prävalenz für die infantile SMA ermittelt werden konnte. Somit wurden die Grenzen der Prävalenzspanne für infantile SMA aus den Daten für Typ I von Norwood et al. (0,10) [93] und Thieme et al. (0,17) [89] gebildet. Es ergibt sich eine Prävalenzspanne von 0,10 – 0,17 für die infantile SMA.

Zur Prävalenz der SMA mit späterem Krankheitsbeginn lagen nur Daten von Norwood et al. (Typ II: 0,57, Typ III: 0,64) [93] vor. Sie wurden addiert und bilden sowohl die obere als auch die untere Grenze der Prävalenzspanne (1,21). Um die in den Daten enthaltene Unsicherheit zu berücksichtigen, wurde eine Unsicherheit von  $\pm 10\%$  angenommen. Somit ergibt sich eine endgültige Spanne für die Prävalenz der SMA mit späterem Krankheitsbeginn von 1,09 – 1,33.

### **Ermittlung der Inzidenzspannen**

Für die Ermittlung der Inzidenzspannen wurde analog zur Berechnung der Prävalenzspannen vorgegangen und wiederum die niedrigsten bzw. höchsten in den Studien ermittelten Inzidenzen bezogen auf 100 000 Lebendgeborene genutzt (vgl. Tabelle 3-6). Zur Darstellung der Grenzen der Inzidenzspanne für infantile SMA (3,58 – 9,80) wurden für die untere Grenze die Daten von Arkblad et al. (Typ I: 3,58) [1] und für die obere Grenze die Daten von Thieme et al. (Typ I: 9,80) [89] verwendet. Die Berechnung der unteren Grenze der Inzidenzspanne für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (3,18) erfolgte auf Basis der Addition der Zahlen von Jedrzejowska et al. (Typ II: 1,23 und Typ III: 1,95) [2]. Für die Ermittlung der oberen Grenze der Inzidenzspanne für SMA mit späterem Krankheitsbeginn (4,89) wurden die Zahlen von Arkblad et al. (Typ II: 2,07 und Typ III: 2,82) [1] addiert. Es ergibt sich eine endgültige Inzidenzspanne von 3,18 – 4,89 für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn.

Die von Mostacciolo et al. [88] ermittelten Inzidenzen sind sowohl für die infantile als auch für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn in den dargestellten Spannen eingeschlossen. Die auf die Gesamtbevölkerung bezogenen Inzidenzzahlen aus dem Orphanet Report [95] wurden für die Ermittlung der Spanne nicht mit einbezogen, da unklar ist, auf welche Datenbasis und Quellen sich die Zahlen beziehen. Zudem weichen die Orphanet Inzidenzzahlen erheblich von den Angaben aus anderen Studien ab, da zum einen die Zahlen von Orphanet um ein Vielfaches höher sind und zum anderen eine geringere Inzidenz für Typ I als für Typ II und III angegeben wird. Eine Erklärung für die höhere Inzidenz könnte unter anderem sein, dass Orphanet möglicherweise Quellen aus Regionen heranzieht, in denen eine hohe Rate an Blutsverwandtschaft besteht.

### **Daten für pränatale und milde adulte SMA**

Für die pränatale SMA und die milde adulte Form der SMA konnten keine publizierten epidemiologischen Daten ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die SMA in die infantile SMA (Typ I) und SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typen II und III) eingeteilt wird und sich die erweiterte Klassifikation der pränatalen SMA und der milden adulten Form der Erkrankung bisher nicht vollständig durchgesetzt haben [26]. So finden sich in der aktuellen Fassung der ICD-10-GM von 2017 nur die ‚infantile Form‘ (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter ( $\leq 6$  Monate) klinisch manifest wird, und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (ICD 10: G12.1). Es ist daher davon auszugehen, dass die pränatalen Patienten der infantilen SMA und Patienten mit der milden adulten Form als Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn diagnostiziert werden und somit deren Daten nicht „fehlen“, sondern in den Zahlen enthalten sind. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Übergänge zwischen den einzelnen SMA-Formen fließend sind und sich daher die initial diagnostizierte Form im weiteren Krankheitsverlauf ändern kann.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und/oder der Inzidenz der SMA über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Da es sich bei der SMA jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen nicht zu erwarten. Daraus folgt die Annahme, dass sich die Prävalenz und Inzidenz der SMA in den nächsten fünf Jahren nicht wesentlich verändert. Einzig die Anzahl der Bevölkerung in Deutschland ist ausschlaggebend für leichte Veränderungen in der absoluten Zahl der Erkrankten und Neuerkrankten.

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 wird die zu erwartende Änderung der Erkrankten und Neuerkrankten der SMA dargestellt. Die Angaben zur Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland in den nächsten fünf Jahren stammen aus der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013, wobei die Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“ verwendet wurde [96]. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der SMA stammen aus Tabelle 3-6.

Tabelle 3-7: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten der SMA in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Bevölkerung in Deutschland</b>	81 757 000	81 879 000	81 945 000	81 953 000	81 902 000	81 841 000



	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Lebendgeborene*</b>	733.817	734.912	735.504	735.576	735.119	734.571
<b>Prävalenz infantile SMA (pro 100 000)</b>	<b>0,10 – 0,17</b>	<b>0,10 – 0,17</b>	<b>0,10 – 0,17</b>	<b>0,10 – 0,17</b>	<b>0,10 – 0,17</b>	<b>0,10 – 0,17</b>
<b>Patienten mit infantiler SMA in Deutschland</b>	82 – 139	82 – 139	82 – 139	82 – 139	82 – 139	82 – 139
<b>Prävalenz SMA mit späterem Krankheitsbeginn (pro 100 000)</b>	<b>1,09 – 1,33</b>	<b>1,09 – 1,33</b>	<b>1,09 – 1,33</b>	<b>1,09 – 1,33</b>	<b>1,09 – 1,33</b>	<b>1,09 – 1,33</b>
<b>Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland</b>	890 – 1 088	892 – 1 090	892 – 1 091	892 – 1 091	892 – 1 090	891 – 1 089
<b>Inzidenz infantile SMA (pro 100 000)</b>	<b>3,58 – 9,80</b>	<b>3,58 – 9,80</b>	<b>3,58 – 9,80</b>	<b>3,58 – 9,80</b>	<b>3,58 – 9,80</b>	<b>3,58 – 9,80</b>
<b>Neuerkrankte Patienten mit infantiler SMA in Deutschland</b>	26 – 72	26 – 72	26 – 72	26 – 72	26 – 72	26 – 72
<b>Inzidenz SMA mit späterem Krankheitsbeginn (pro 100 000)</b>	<b>3,18 – 4,89</b>	<b>3,18 – 4,89</b>	<b>3,18 – 4,89</b>	<b>3,18 – 4,89</b>	<b>3,18 – 4,89</b>	<b>3,18 – 4,89</b>
<b>Neuerkrankte Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland</b>	23 – 36	23 – 36	23 – 36	23 – 36	23 – 36	23 – 36
* Der Anteil der Lebendgeborenen an der Gesamtbevölkerung betrug 0,90 % im Jahr 2015. Die Vorausberechnung der Lebendgeborenen Zahl erfolgt auf Basis der Annahme, dass dieser Anteil konstant bleibt.						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<b>Infantile SMA</b>		
Nusinersen (Spinraza®)	82 – 139	71 – 120
<b>Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn</b>		
Nusinersen (Spinraza®)	890 – 1 088	770 – 941

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Basis der Bestimmung der Prävalenzen von infantiler SMA und SMA mit späterem Krankheitsbeginn sowie deren Ober- und Untergrenzen (Unsicherheit) bildet die zuvor beschriebene systematische Literaturrecherche mit anschließender Handsuche nach dem Schneeballsystem (vgl. Tabelle 3-5). Es ergibt sich für die infantile SMA eine Prävalenzspanne von 0,10 – 0,17 und für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn von 1,09 – 1,33 (siehe Tabelle 3-6). Basierend auf der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [96] beträgt die Bevölkerungszahl in Deutschland 81.757.000 Personen im Jahr 2017 (siehe

Tabelle 3-7 Spalte 2017). Im Jahr 2015 waren in Deutschland 86,5 % der Einwohner gesetzlich krankenversichert [97; 98]. Unter Annahme dieses Prozentsatzes für die deutsche Bevölkerungszahl im Jahr 2017 ergeben sich 70.759.966 GKV-versicherte Personen. Auf dieser Basis berechnen sich unter Verwendung der oben angegebenen Prävalenzspannen 71 – 120 GKV-versicherte Patienten mit infantiler SMA und 770 – 941 GKV-versicherte Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland für das Jahr 2017.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nusinersen (Spinraza <sup>®</sup> )	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Infantile SMA	Erheblich	71 – 120
Nusinersen (Spinraza <sup>®</sup> )	Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA- Krankheitsbeginn	Erheblich	770 – 941

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (infantile SMA: 71 – 120 Patienten; Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn: 770 – 941 Patienten). Für das Ausmaß des Zusatznutzens wird für beide Populationen „Erheblich“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung des Zusatznutzens findet sich in Modul 4.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

*Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Am 22.05.2017 wurde eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt (Tabelle 3-10). Um aktuelle Daten zur Epidemiologie der SMA zu erlangen, wurde der Suchzeitraum auf die letzten 5 Jahre beschränkt. Die Treffer wurden in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote X8 überführt und anhand von Titel und Abstract auf Relevanz geprüft. Potentiell relevante Treffer wurden im Volltext gesichtet. Da die systematische Recherche nur eine relevante Publikation [5] lieferte, wurden anschließend die Referenzlisten von SMA-assoziierten Publikationen per Handsuche nach dem Schneeballsystem nach älteren epidemiologischen Studien zur SMA durchsucht. Diese Handsuche lieferte 12 weitere potentiell relevante Studien [1-4; 88-95].

Tabelle 3-10: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	22.05.2017	
Zeitsegment	Publiziert in den letzten 5 Jahren	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]	4043
#2	Spinal muscular atrophy[tiab]	3885
#3	SMA[tiab]	15815
#4	"Werdnig-Hoffmann"[tiab]	270
#5	Kugelberg-Welander[tiab]	185

#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	19455
#7	(((((Epidemiology[Mesh]) OR epidemiolog*[tiab]) OR prevalen*[tiab]) OR inciden*[tiab]) OR regist*[tiab]) OR cohort-stud*[tiab])	1800497
#8	#6 AND #7	944
#9	#8 published in the last 5 years	340
Relevante Treffer		1

Nachfolgend ist das Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA dargestellt.

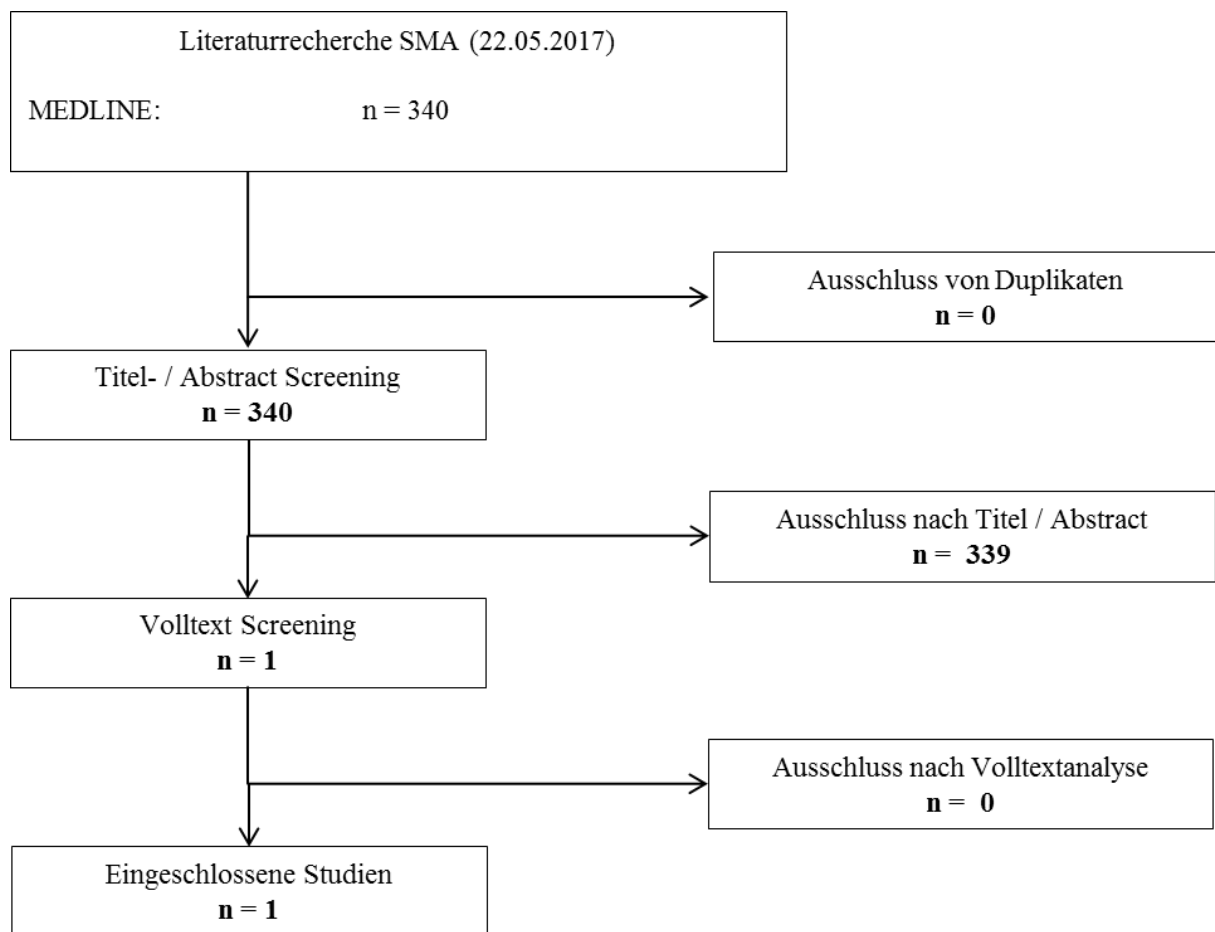


Abbildung 4: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A. K., Henricsson, M. & Darin, N. 2009. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 98, 865-72.
2. Jedrzejowska, M., Milewski, M., Zimowski, J., Zagodzón, P., Kostera-Pruszczyk, A., Borkowska, J., Sielska, D., Jurek, M. & Hausmanowa-Petrusewicz, I. 2010. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*, 34, 152-7.
3. Prior, T. W., Snyder, P. J., Rink, B. D., Pearl, D. K., Pyatt, R. E., Mihal, D. C., Conlan, T., Schmalz, B., Montgomery, L., Ziegler, K., Noonan, C., Hashimoto, S. & Garner, S. 2010. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *American journal of medical genetics. Part A*, 152a, 1608-16.
4. Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M., Flynn, K., Hendrickson, B. C., Scholl, T., Sirko-Osada, D. A. & Allitto, B. A. 2012. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European journal of human genetics : EJHG*, 20, 27-32.
5. Tassie, B., Isaacs, D., Kilham, H. & Kerridge, I. 2013. Management of children with spinal muscular atrophy type 1 in Australia. *Journal of paediatrics and child health*, 49, 815-9.
6. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) 2017. *Die Aussagen* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dgm.org/als/plakate.html> [Zugriff am 12.04.2017].
7. Darras, B. T. 2015. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric clinics of North America*, 62, 743-66.
8. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) 2005. *Spinale Muskelatrophie* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dgm.org/sites/default/files/content/5280/neuro31.pdf> [Zugriff am 06.03.2017].
9. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. 2012. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet. Neurology*, 11, 443-52.
10. Rauchenzauner, M., Korinthenberg, R. & Kirschner, J. 2011. Standardisierte Beurteilung von motorischen Funktionen bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis*, 10, 72-82.

11. Biogen 2016. New Data Presented at World Muscle Society Congress Support Potential Benefit of Investigational Treatment Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy.
12. Schara, U. & Schrank, B. 2015. Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophien. *Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen: Neuropädiatrie trifft Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
13. Fallini, C., Bassell, G. J. & Rossoll, W. 2012. Spinal muscular atrophy: the role of SMN in axonal mRNA regulation. *Brain research*, 1462, 81-92.
14. Hua, Y., Sahashi, K., Hung, G., Rigo, F., Passini, M. A., Bennett, C. F. & Krainer, A. R. 2010. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes & development*, 24, 1634-44.
15. Cusco, I., Barcelo, M. J., Rojas-Garcia, R., Illa, I., Gamez, J., Cervera, C., Pou, A., Izquierdo, G., Baiget, M. & Tizzano, E. F. 2006. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in sibs. *Journal of neurology*, 253, 21-5.
16. Faravelli, I., Nizzardo, M., Comi, G. P. & Corti, S. 2015. Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge. *Nature reviews. Neurology*, 11, 351-9.
17. Qu, Y. J., Ge, X. S., Bai, J. L., Wang, L. W., Cao, Y. Y., Lu, Y. Y., Jin, Y. W., Wang, H. & Song, F. 2015. Association of copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein gene with the natural history in a Chinese spinal muscular atrophy cohort. *Journal of child neurology*, 30, 429-36.
18. Wathiyati, M. S., Fatemeh, H., Marini, M., Atif, A. B., Zahiruddin, W. M., Sasongko, T. H., Tang, T. H., Zabidi-Hussin, Z. A., Nishio, H. & Zilfalil, B. A. 2009. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain & development*, 31, 42-5.
19. Ou, S.-F., Y-J., J., Hp, C.-S., Lee, W.-T., Lin, K.-L. & Jones, C. 2016. The natural history of infantile spinal muscular atrophy in Taiwan. *15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting*. Hainchu, Taiwan.
20. Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F. & Mercuri, E. 2015. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*, 25, 593-602.
21. Rudnik-Schoneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J. & Zerres, K. 2001. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *European neurology*, 45, 174-81.
22. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., Martens, W. B., Oskoui, M., Glanzman, A. M., Flickinger, J., Montes, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Quigley, J.,

- Riley, S., Benton, M., Ryan, P. A., Montgomery, M., Marra, J., Gooch, C. & De Vivo, D. C. 2014. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83, 810-7.
23. Petit, F., Cuisset, J. M., Rouaix-Emery, N., Cances, C., Sablonniere, B., Bieth, E., Moerman, A., Sukno, S., Hardy, N., Holder-Espinasse, M., Manouvrier-Hanu, S. & Vallee, L. 2011. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle & nerve*, 43, 26-30.
24. Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, S. 1995. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Archives of neurology*, 52, 518-23.
25. Feldkotter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F. & Wirth, B. 2002. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American journal of human genetics*, 70, 358-68.
26. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. 2015. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*, 51, 157-67.
27. Finkel, R. S., Sejersen, T., Mercuri, E. & ENMC SMA Workshop Study Group 2017. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the Consensus on Standards of Care in SMA February 19–21, 2016, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*.
28. Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) 2017. *Muskelatrophie, spinale Typ I – III (IV) (SMA1,2,3,4) [G12.9]* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=sma-spinale-muskelatrophie> [Zugriff am 06.03.2017].
29. Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M. & et al. 1995. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155-65.
30. Prior, T. W. 2010. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 12, 145-52.
31. Cuisset, J. M. & Estournet, B. 2012. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue neurologique*, 168, 902-9.
32. Universitätsklinikum Freiburg - Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen *Forschungsgruppe Neuromuskuläre Erkrankungen* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.uniklinik-freiburg.de/paed-neuro/forschung-und-studien/ag-neuromuskulaere-erkrankungen.html> [Zugriff am 06.03.2017].
33. Lin, P., Shi, J., Yeh, W. & Neumann, P. J. 2015. Willingness-to-pay for newborn genetic testing for spinal muscular atrophy (Poster 59A). Presented at the 19th Annual Spinal Muscular Atrophy Researcher Meeting, Kansas City, MO.



34. Qian, Y., McGraw, S., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K. & Yeh, W. S. 2015. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC neurology*, 15, 217.
35. Chien, Y. H., Lee, N. C., Thurberg, B. L., Chiang, S. C., Zhang, X. K., Keutzer, J., Huang, A. C., Wu, M. H., Huang, P. H., Tsai, F. J., Chen, Y. T. & Hwu, W. L. 2009. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*, 124, e1116-25.
36. Munsat, T. L. & Davies, K. E. 1992. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular disorders : NMD*, 2, 423-8.
37. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., Crawford, T. O. & Trela, A. 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22, 1027-49.
38. Sansone, V. A., Racca, F., Ottonello, G., Vianello, A., Berardinelli, A., Crescimanno, G. & Casiraghi, J. L. 2015. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscular disorders : NMD*, 25, 979-89.
39. Markowitz, J. A., Singh, P. & Darras, B. T. 2012. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatric neurology*, 46, 1-12.
40. De Sanctis, R., Coratti, G., Pasternak, A., Montes, J., Pane, M., Mazzone, E. S., Young, S. D., Salazar, R., Quigley, J., Pera, M. C., Antonaci, L., Lapenta, L., Glanzman, A. M., Tiziano, D., Muntoni, F., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R. & Mercuri, E. 2016. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 26, 754-9.
41. MacLeod, M. J., Taylor, J. E., Lunt, P. W., Mathew, C. G. & Robb, S. A. 1999. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 3, 65-72.
42. Dubowitz, V. 1999. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 3, 49-51.
43. Thomas, N. H. & Dubowitz, V. 1994. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 4, 497-502.
44. Borkowska, J., Rudnik-Schoneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I. & Zerres, K. 2002. Early infantile form of spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease) with prolonged survival. *Folia neuropathologica*, 40, 19-26.
45. Cobben, J. M., Lemmink, H. H., Snoeck, I., Barth, P. A., van der Lee, J. H. & de Visser, M. 2008. Survival in SMA type I: a prospective analysis of 34 consecutive cases. *Neuromuscular disorders : NMD*, 18, 541-4.

46. Farrar, M. A., Vucic, S., Johnston, H. M., du Sart, D. & Kiernan, M. C. 2013. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*, 162, 155-9.
47. Rudnik-Schoneborn, S., Berg, C., Zerres, K., Betzler, C., Grimm, T., Eggermann, T., Eggermann, K., Wirth, R., Wirth, B. & Heller, R. 2009. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clinical genetics*, 76, 168-78.
48. Moore, G. E., Lindenmayer, A. W., McConchie, G. A., Ryan, M. M. & Davidson, Z. E. 2016. Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscular disorders : NMD*, 26, 395-404.
49. Davis, R. H., Godshall, B. J., Seffrood, E., Marcus, M., LaSalle, B. A., Wong, B., Schroth, M. K. & Swoboda, K. J. 2014. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *Journal of child neurology*, 29, 1467-72.
50. Poruk, K. E., Davis, R. H., Smart, A. L., Chisum, B. S., Lasalle, B. A., Chan, G. M., Gill, G., Reyna, S. P. & Swoboda, K. J. 2012. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscular disorders : NMD*, 22, 966-73.
51. Durkin, E. T., Schroth, M. K., Helin, M. & Shaaban, A. F. 2008. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *Journal of pediatric surgery*, 43, 2031-7.
52. Russman, B. S. 2007. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of child neurology*, 22, 946-51.
53. Bach, J. R. 2007. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 86, 349-55.
54. Gregoretta, C., Ottonello, G., Chiarini Testa, M. B., Mastella, C., Rava, L., Bignamini, E., Veljkovic, A. & Cutrera, R. 2013. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*, 131, e1509-14.
55. Chen, Y. S., Shih, H. H., Chen, T. H., Kuo, C. H. & Jong, Y. J. 2012. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III. *The Journal of pediatrics*, 160, 447-51.e1.
56. Haaker, G. & Fujak, A. 2013. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *The application of clinical genetics*, 6, 113-20.
57. Lager, C. & Kroksmark, A. K. 2015. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 19, 537-46.

58. Ge, X., Bai, J., Lu, Y., Qu, Y. & Song, F. 2012. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *Journal of child neurology*, 27, 471-7.
59. Messina, S., Pane, M., De Rose, P., Vasta, I., Sorletti, D., Aloysius, A., Sciarra, F., Mangiola, F., Kinali, M., Bertini, E. & Mercuri, E. 2008. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscular disorders : NMD*, 18, 389-93.
60. Sproule, D. M., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koenigsberger, D., Shen, W., Punyanitya, M., De Vivo, D. C. & Kaufmann, P. 2009. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 19, 391-6.
61. Deymeer, F., Serdaroglu, P., Poda, M., Gulsen-Parman, Y., Ozcelik, T. & Ozdemir, C. 1997. Segmental distribution of muscle weakness in SMA III: implications for deterioration in muscle strength with time. *Neuromuscular disorders : NMD*, 7, 521-8.
62. Bladen, C. L., Thompson, R., Jackson, J. M., Garland, C., Wegel, C., Ambrosini, A., Pisano, P., Walter, M. C., Schreiber, O., Lusakowska, A., Jedrzejowska, M., Kostera-Pruszczyk, A., van der Pol, L., Wadman, R. I., Gredal, O., Karaduman, A., Topaloglu, H., Yilmaz, O., Matyushenko, V., Rasic, V. M., Kosac, A., Karcagi, V., Garami, M., Herczegfalvi, A., Monges, S., Moresco, A., Chertkoff, L., Chamova, T., Guergueltcheva, V., Butoianu, N., Craiu, D., Korngut, L., Campbell, C., Haberlova, J., Strenkova, J., Alejandro, M., Jimenez, A., Ortiz, G. G., Enriquez, G. V., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Dawkins, H., Youngs, L., Lahdetie, J., Angelkova, N., Saugier-veber, P., Cuisset, J. M., Bloetzer, C., Jeannet, P. Y., Klein, A., Nascimento, A., Tizzano, E., Salgado, D., Mercuri, E., Sejersen, T., Kirschner, J., Rafferty, K., Straub, V., Bushby, K., Verschuuren, J., Beroud, C. & Lochmuller, H. 2014. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *Journal of neurology*, 261, 152-63.
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2016. *Developmental Milestones* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/milestones/> [Zugriff am 06.03.2017].
64. Haataja, L., Mercuri, E., Regev, R., Cowan, F., Rutherford, M., Dubowitz, V. & Dubowitz, L. 1999. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of pediatrics*, 135, 153-61.
65. Romeo, D. M., Cioni, M., Scoto, M., Mazzone, L., Palermo, F. & Romeo, M. G. 2008. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 12, 24-31.

66. World Health Organization (WHO) 2006. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 450, 86-95.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-174 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelathrophie vom 26.01.2017.
68. Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Montes, J., Martens, W. B., Flickinger, J., Riley, S., Quigley, J., Dunaway, S., O'Hagen, J., Deng, L., Chung, W. K., Tawil, R., Darras, B. T., Yang, M., Sproule, D., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2011. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, 23, 322-6.
69. O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & De Vivo, D. C. 2007. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders : NMD*, 17, 693-7.
70. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., Dunaway, S., Salazar, R., Pasternak, A., Quigley, J., Pane, M., Pera, M. C., Scoto, M., Messina, S., Sframeli, M., Vita, G. L., D'Amico, A., van den Hauwe, M., Sivo, S., Goemans, N., Kaufmann, P., Darras, B. T., Bertini, E., Muntoni, F. & De Vivo, D. C. 2016. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD*, 26, 126-31.
71. Montes, J., Gordon, A. M., Pandya, S., De Vivo, D. C. & Kaufmann, P. 2009. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 24, 968-78.
72. Swoboda, K. J., Scott, C. B., Crawford, T. O., Simard, L. R., Reyna, S. P., Krosschell, K. J., Acsadi, G., Elsheik, B., Schroth, M. K., D'Anjou, G., LaSalle, B., Prior, T. W., Sorenson, S. L., Maczulski, J. A., Bromberg, M. B., Chan, G. M. & Kissel, J. T. 2010. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS one*, 5, e12140.
73. Main, M., Kairon, H., Mercuri, E. & Muntoni, F. 2003. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 7, 155-9.
74. Mazzone, E. S., Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., De Sanctis, R., Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C., Messina, S., Tennekoon, G., Day, J. W., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Finkel, R., Muntoni, F. &

- Mercuri, E. 2016. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & nerve*.
75. Mazzone, E., Bianco, F., Martinelli, D., Glanzman, A. M., Messina, S., De Sanctis, R., Main, M., Eagle, M., Florence, J., Krosschell, K., Vasco, G., Pelliccioni, M., Lombardo, M., Pane, M., Finkel, R., Muntoni, F., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscular disorders : NMD*, 21, 406-12.
76. Matsumoto, H., Clayton-Krasinski, D. A., Klinge, S. A., Gomez, J. A., Booker, W. A., Hyman, J. E., Roye, D. P., Jr. & Vitale, M. G. 2011. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease. *Journal of pediatric orthopedics*, 31, 284-92.
77. Heatwole, C., Hunter, M. & Johnson, N. Patient-identified disease burden in adult spinal muscular atrophy. Cure SMA 19th Annual Researcher Meeting, 2015 Kansas City, MO.
78. Dunaway, S., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koo, B., Marra, J., De Vivo, D. C., Hynan, L. S., Iannaccone, S. T. & Kaufmann, P. 2010. Reliability of telephone administration of the PedsQL Generic Quality of Life Inventory and Neuromuscular Module in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular disorders : NMD*, 20, 162-5.
79. Iannaccone, S. T., Hynan, L. S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C. A., Varni, J. W. & the Am, S. G. 2009. The PedsQL™ in Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, Reliability, and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular disorders : NMD*, 19, 805-12.
80. Lemoine, T. J., Swoboda, K. J., Bratton, S. L., Holubkov, R., Mundorff, M. & Srivastava, R. 2012. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 13, e161-5.
81. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases & American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee 2014. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 134, 415-20.
82. Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde 2009. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Prophylaxe - Zusammenfassung der österreichischen Empfehlungen. Pädiatrie&Pädologie: Springer-Verlag.
83. Biogen 2016. 2.5. clinical overview.

84. Klug, C., Schreiber-Katz, O., Thiele, S., Schorling, E., Zowe, J., Reilich, P., Walter, M. C. & Nagels, K. H. 2016. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 58.
85. Staropoli, J. F., Li, H., Chun, S. J., Allaire, N., Cullen, P., Thai, A., Fleet, C. M., Hua, Y., Bennett, C. F., Krainer, A. R., Kerr, D., McCampbell, A., Rigo, F. & Carulli, J. P. 2015. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. *Genomics*, 105, 220-8.
86. Corey, D. R. 2017. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nature neuroscience*.
87. Rouault, F., Christie-Brown, V., Broekgaarden, R., Gusset, N., Henderson, D., Marczuk, P., Schwersenz, I., Bellis, G. & Cottet, C. 2017. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular disorders : NMD*.
88. Mostacciolo, M. L., Danieli, G. A., Trevisan, C., Muller, E. & Angelini, C. 1992. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology*, 11, 34-8.
89. Thieme, A., Mitulla, B., Schulze, F. & Spiegler, A. W. 1993. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Human genetics*, 91, 295-7.
90. Thieme, A., Mitulla, B., Schulze, F. & Spiegler, A. W. 1994. Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thuringen)--an epidemiological study. *Human genetics*, 93, 344-6.
91. Chung, B., Wong, V. & Ip, P. 2003. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *Journal of child neurology*, 18, 217-9.
92. Ogino, S., Wilson, R. B. & Gold, B. 2004. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *European journal of human genetics : EJHG*, 12, 1015-23.
93. Norwood, F. L., Harling, C., Chinnery, P. F., Eagle, M., Bushby, K. & Straub, V. 2009. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain : a journal of neurology*, 132, 3175-86.
94. Shawky, R. M. & El-Sayed, N. S. 2011. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 12, 25-30.
95. Orphanet 2016. Orphanet Report Series, Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
96. Statistische Bundesamt 2017. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - Kontinuität bei stärkerer*

- Zuwanderung (G1-L1-W2)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001> [Zugriff am 09.03.2017].
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Dezember 2015* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2015.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2015.pdf) [Zugriff am 09.03.2017].
98. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2017. *Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011)* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=93112830&nummer=10&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=79671577](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=93112830&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79671577) [Zugriff am 09.03.2017].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.



Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nusinersen (Spinraza <sup>®</sup> )	Patienten mit 5q- assoziierter spinaler Muskelatrophie	1. Jahr: 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28, 63 in einer Dosierung von 12 mg (5 ml) gefolgt von 1 Erhaltungsdosis alle 4 Monate in einer Dosierung von 12 mg (5 ml)	1. Jahr: 6	1 Tag
		Ab 2. Jahr: 1 Erhaltungsdosis alle 4 Monate in einer Dosierung von 12 mg (5 ml)	Ab 2. Jahr: 3	
Best Supportive Care	Patienten mit 5q- assoziierter spinaler Muskelatrophie	Kontinuierlich täglich	365 Tage	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### ***Nusinersen***

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert, wobei empfohlen wird, vor der Anwendung von Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor zu entnehmen [1]. Gemäß der Fachinformation erhalten die Patienten vier initiale Aufsättigungsdosen von 12 mg (5 ml) an den Tagen 0, 14, 28 und 63 der Therapie. Im Anschluss wird die Erhaltungstherapie mittels einer Injektion von 12 mg (5 ml) alle 4 Monate fortgesetzt. Insgesamt ergeben sich auf diese Weise sechs Behandlungen zu je einem Tag im ersten Behandlungsjahr. Ab dem zweiten Jahr

erfolgt die Behandlung kontinuierlich alle 4 Monate mittels 12 mg (5 ml). Für diese Erhaltungsdosis ergeben sich somit drei Behandlungen zu je einem Tag pro Jahr.

### ***Best Supportive Care***

Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Wie in 3.2.2 beschrieben, können in dieser Indikation verschiedene Maßnahmen, unter anderem z. B. Physiotherapie gemäß Heilmittelkatalog (Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Absatz 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung), zur Behandlung der patientenindividuellen Symptomatik der spinalen Muskelatrophie geeignet sein [2].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q- assoziierter spinaler Muskelatrophie	1. Jahr: 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28, 63 in einer Dosierung von 12 mg (5 ml) gefolgt von 1 Erhaltungsdosis alle 4 Monate in einer Dosierung von 12 mg (5 ml)	1. Jahr: 6
		Ab 2. Jahr: 1 Erhaltungsdosis alle 4 Monate in einer Dosierung von 12 mg (5 ml)	Ab 2. Jahr: 3
Best Supportive Care	Patienten mit 5q- assoziierter spinaler Muskelatrophie	Kontinuierlich täglich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie	Aufsättigungs- dosis + Erhaltungs- dosis (Jahr 1): 6	12 mg (5 ml)	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 6 Packungen à 5 ml (12 mg) = 30 ml (72 mg Nusinersen)
		Erhaltungs- dosis (ab Jahr 2): 3		Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 3 Packungen à 5 ml (12 mg) = 15 ml (36 mg Nusinersen)
Best Supportive Care	Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie	365	Patienten- individuell	Patientenindividuell

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### **Nusinersen**

Eine Packung des Fertigarzneimittels Spinraza® enthält eine Durchstechflasche à 5 ml (12 mg Nusinersen). Bei der Behandlung mit Spinraza® kommen im ersten Jahr 6 Packungen zum Einsatz (4x Aufsättigung plus 1x alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis à 5 ml). Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 30 ml bzw. 72 mg Nusinersen. Ab dem zweiten Jahr erhalten die Patienten alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis von 5 ml (12 mg). Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 15 ml bzw. 36 mg Nusinersen. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem

Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden [1].

### ***Best Supportive Care***

Zu den Maßnahmen des Best Supportive Care (siehe auch Abschnitt 3.2.2) zählen unter anderem z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, aber auch operative Maßnahmen (z. B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement und Hilfsmittel [2]. Der Einsatz, die Kombination und die Anzahl der einzelnen Behandlungen und Anwendungen ist je nach Schweregrad und körperlicher Verfassung individuell auf jeden einzelnen Patienten zugeschnitten. Bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs der jeweiligen Behandlungen wurden daher standardisierte Bewertungssätze [3], sowie beispielhafte Kosten und Anwendungshäufigkeiten angenommen. Eine detaillierte Aufschlüsselung aller Behandlungsalternativen sowie deren angenommene durchschnittliche Anwendungshäufigkeit findet sich in beigefügtem BSC-Bericht [4].

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Nusinersen (Spinraza <sup>®</sup> )	109.880,04 €	103.606,27 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell	Patientenindividuell

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der vorhandenen Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach §130a, Abs. 1 SGB V

### ***Nusinersen***

Der Apothekenabgabepreis von Nusinersen mit einer Packungsgröße von einer Durchstechflasche à 5 ml (12 mg Nusinersen) beträgt 109.880,04 €(inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt: 6.272,00 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 103.606,27 €pro Packung.

### ***Best Supportive Care***

Die Ableitung der Kosten für die BSC-Behandlung im deutschen Versorgungskontext erfolgte für Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, sowie Ergotherapie anhand der Heilmittel-Preisuntergrenzen nach § 125 Absatz 3 SGB V für das Jahr 2016, die auf den Internet-Seiten des GKV-Spitzenverbands veröffentlicht sind [5]. Kosten für Ernährungsumstellung entstehen der GKV durch mögliche freiwillige Zuschüsse, die regelhaft gewährt werden, denn gemäß Anhang 1 des EBM (Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen) sind diese Leistungen derzeit in der Versichertenpauschale Kapitel 3 bzw. 4 enthalten und möglicher Bestandteil der Grundpauschale [6]. Bei der Aufstellung der operativen Maßnahmen handelt es sich um beispielhafte Behandlungen des Bewegungsapparats und der Ateminsuffizienz, die wie in 3.2.2 beschrieben häufig bei Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie durchgeführt werden. Die Kosten wurden anhand des stationären Abrechnungssystems [7] ermittelt. Die Ableitung der Kosten bei Hilfsmitteln erfolgte anhand von standardisierten Bewertungsätzen, die in einer Studie von Bock et al. (2015) für gesundheitsökonomische Evaluationen in Deutschland ermittelt worden sind [3]. Durch die Kombinationsmöglichkeiten einzelner Behandlungsmaßnahmen sowie die differenzierten Kostenstrukturen der einzelnen Maßnahmen wird eine Kostenspanne aus minimal und maximal möglichen Kosten im weiteren Verlauf dargestellt. Eine detaillierte Aufschlüsselung aller Behandlungsalternativen sowie deren angenommene durchschnittliche Anwendungshäufigkeit mit verbundenen Kosten findet sich in beigefügtem BSC-Bericht [4].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie	Lumbalpunktion	Je Gabe zur Verabreichung der Medikation	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 6 Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 3
Best Supportive Care	Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie	k. A.	k. A.	k. A.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Aufstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Tabelle 3-15) enthält ausschließlich die ambulanten Regelleistungen. ‚Kann‘-Leistungen, die vom individuellen Einzelfall abhängen sind nicht gesondert beziffert.

### ***Nusinersen***

Nusinersen wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert, wobei empfohlen wird, vor der Anwendung von Nusinersen eine der zu injizierenden Menge Nusinersen entsprechende Menge Liquor zu entnehmen [1]. Abhängig vom individuellen Einzelfall ist zur Anwendung von Nusinersen gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Nusinersen ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose ein Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen [1].

Patienten mit SMA sind oft multimorbid und benötigen häufig eine multidisziplinäre Behandlung und kontinuierliche Überwachung. Aus diesem Grund kann erwogen werden, die Gabe von Nusinersen mittels intrathekalen Bolusinjektion im Rahmen eines stationären Aufenthalts (ein bis drei Tage, je nach klinischem Zustand des Patienten) zu verabreichen.

### ***Best Supportive Care***



Für Best Supportive Care fallen keine speziellen zusätzlichen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Lumbalpunktion (EBM 02342) oder	41,38 €
Periduralanästhesie (EBM 05360) oder	37,59 €
Langzeitanalospasmodolyse mit Auffüllen einer implantierten Medikamentenpumpe zur intrathekalen Dauerapplikation von Baclofen über mindestens 8 Stunden (EBM 30751)	19,59 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Ableitung der Kosten für die Anwendung von Nusinersen mittels einer intrathekalen Bolusinjektion (Lumbalpunktion) erfolgt anhand des Abrechnungssystems des ambulanten Sektors [6]. Der aktuelle EBM enthält derzeit keine spezifische Gebührenordnungsziffer, die auf die Verabreichung von Nusinersen zugeschnitten ist. Näherungsweise wird auf die in Tabelle 3-16 aufgeführten Positionen verwiesen, die eine Bezifferung von zusätzlichen GKV-Leistungen für Nusinersen ermöglichen. Um die gesamte Kostenstruktur abzubilden, wird eine Spanne aus dem minimalen (19,59 €) und maximalen Wert (41,38 €) gebildet.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Lumbalpunktion	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 117,54 €- 248,28 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 58,77 €- 124,14 €	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 8.345,34 €- 29.793,60 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 4.172,67 €- 14.896,80 €
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	Lumbalpunktion	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 117,54 €- 248,28 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 58,77 €- 124,14 €	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 90.505,80 €- 233.631,48 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 45.252,90 €- 116.815,74 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Nusinersen (Spinraza <sup>®</sup> )	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 621.637,62 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 310.818,81 €	Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 44.144.616,36 €- 74.626.308,00 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 22.072.308,18 €- 37.313.154,00 €
	- Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn		Aufsättigungsdosis + Erhaltungsdosis (Jahr 1): 478.751.473,20 €- 585.194.631,90 €  Erhaltungsdosis (ab Jahr 2): 239.375.736,60 €- 292.597.315,95 €
Best Supportive Care	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	12.994,40 €- 97.334,15 €	922.602,40 €- 11.680.098,00 €
	- Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	12.388,08 €- 97.334,15 €	9.538.821,60 €- 91.591.435,15 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Wie in Abschnitt 3.2.5 beschrieben, setzt sich die Zielpopulation aus der Population von Patienten mit infantiler SMA (71 – 120 Patienten in der GKV-Population) und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (770 – 941 Patienten in der GKV-Population) zusammen.

### ***Nusinersen***

Aus dem Therapieschema für Nusinersen mit einer Aufsättigung im 1. Jahr ergeben sich unterschiedliche Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr (621.637,62 €) und ab dem 2. Jahr (310.818,81 €). Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderliche Menge von Nusinersen und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation (siehe auch Tabelle 3-17). Die Spanne ergibt sich aus der unteren Spanne der relevanten Patientenpopulation (71 infantile SMA und 770 Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn) multipliziert mit den minimalen GKV-Jahrestherapiekosten insgesamt getrennt nach dem 1. Jahr (621.755,16 €) und ab dem 2. Jahr (310.877,58 €) sowie der oberen Spanne der relevanten Patientenpopulation (120 infantile SMA und 941 Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn) mit den maximalen GKV-Jahrestherapiekosten getrennt nach dem 1. Jahr (621.885,90 €) und ab dem 2. Jahr (310.942,95 €).

### ***Best Supportive Care***

Durch die Kombinationsmöglichkeiten einzelner Behandlungsmaßnahmen sowie die differenzierten Kostenstrukturen der einzelnen Maßnahmen wird bei Best Supportive Care ebenfalls eine Kostenspanne aus minimal und maximal möglichen Kosten dargestellt. Tabelle 3-19 zeigt eine Übersicht der in die Jahrestherapiekosten einfließenden Maßnahmen und Kostenspannen. Eine detaillierte Aufschlüsselung aller Behandlungsalternativen sowie deren angenommene durchschnittliche Anwendungshäufigkeit mit verbundenen Kosten findet sich in beigefügtem BSC-Bericht [4].

Tabelle 3-19: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei SMA (pro Patient)

	Infantile SMA		SMA mit späterem Krankheitsbeginn	
	Min.	Max.	Min.	Max.
<b>Heilmittel</b>	7.899,24 €	34.730,88 €	7.292,92 €	34.730,88 €
<b>Ernährungsumstellung</b>	75,00 €	165,00 €	75,00 €	165,00 €
<b>Operative Maßnahmen Ateminsuffizienz</b>	955,44 €	25.476,13 €	955,44 €	25.476,13 €
<b>Operative Maßnahmen Bewegungsapparat</b>	1.826,48 €	21.688,13 €	1.826,48 €	21.688,13 €
<b>Hilfsmittel</b>	632,68 €	15.274,01 €	632,68 €	15.274,01 €
<b>Summe</b>	12.994,40 €	97.334,15 €	12.388,08 €	97.334,15 €

Die Spanne der Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV ergibt sich aus der unteren Spanne der relevanten Patientenpopulation (71 infantile SMA und 770 Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn) multipliziert mit den minimalen GKV-Jahrestherapiekosten (12.994,40 € infantile SMA und 12.388,08 € Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn)

sowie der oberen Spanne der relevanten Patientenpopulation (120 infantile SMA und 941 Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn) mit den maximalen GKV-Jahrestherapiekosten (97.334,15 €).

Diese ermittelten Jahrestherapiekosten von BSC bei SMA decken sich mit den Ergebnissen von Klug et al. (2016), die die Krankheitskosten von SMA in Deutschland untersuchen. Demnach fallen für Patienten mit infantiler SMA durchschnittlich 95.409,00 € und für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn 30.200,00 € bis 63.877,00 € an direkten medizinischen und nicht-medizinischen Kosten zu Lasten der GKV an [8].

Tabelle 3-20: Krankheitskosten von SMA in Deutschland zu Lasten der GKV nach Klug et al. [8]

	Infantile SMA	SMA mit späterem Krankheitsbeginn	
	Typ I	Typ II	Typ III
<b>Direkte medizinische Kosten</b>	<b>53.707 €</b>	<b>15.305 €</b>	<b>9.125 €</b>
<b>Direkte nicht-medizinische Kosten</b>	<b>41.702 €</b>	<b>48.572 €</b>	<b>21.075 €</b>
(„costs for housing“)	(10.160 €)	(20.001 €)	(8.173 €)
(„informal care costs“)	(31.542 €)	(28.571 €)	(12.902 €)
<b>Summe</b>	<b>95.409 €</b>	<b>63.877 €</b>	<b>30.200 €</b>

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Spinraza<sup>®</sup> stellt das erste auf dem Markt verfügbare Arzneimittel mit einer Zulassung zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie dar. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Spinraza<sup>®</sup> erhalten, nur schwer abgeschätzt werden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Spinraza<sup>®</sup> beträgt zwischen 841 und 1 061 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.5). Es stehen keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung, so dass eine Behandlung mit Spinraza<sup>®</sup> grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Es wird davon ausgegangen, dass sich aufgrund der Schwere der Erkrankung, die

mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und Lebenserwartung verbunden ist, die Mehrzahl der Patienten für eine Therapie mit Spinraza<sup>®</sup> entscheiden wird.

### **Kontraindikation**

Gemäß der Fachinformation ist Nusinersen bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1]. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation angezeigt ist, sind nicht verfügbar. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nusinersen erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

### **Therapieabbrüche**

Die Progression der Erkrankung sowie nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, können einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels haben.

Die in Modul 4A der hier vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten zeigen in der Studie ENDEAR ein signifikant geringeres Risiko unter Nusinersen ein unerwünschtes Ereignis (UE), welches zu einem Therapieabbruch führt, zu erleiden (16 % der Patienten unter Nusinersen und 39 % der Patienten unter BSC). Im Rahmen der Studien CHERISH und NURTURE traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UEs auf.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.*

*Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurde der Fachinformation von Nusinersen entnommen [1].

Die Kosten für das Arzneimittel auf Basis des Apothekenabgabepreises entstammen der Angabe von Biogen unter Anwendung der gültigen Arzneimittelpreisverordnung.

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V ([www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5)).

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM) [6].

Die Ableitung der Kosten für Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, sowie Ergotherapie anhand der Heilmittel-Preisuntergrenzen nach §125 Absatz 3 SGB V für das Jahr 2016, die auf den Internet-Seiten des GKV-Spitzenverbands veröffentlicht sind [5].

Die Ableitung der Kosten für operative Maßnahmen wurde anhand des stationären Abrechnungssystems [7] vorgenommen.

Die Ableitung der Kosten bei Hilfsmitteln erfolgte anhand von standardisierten Bewertungsätzen, die in einer Studie von Bock et al. (2015) für gesundheitsökonomische Evaluationen in Deutschland ermittelt worden sind [3].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Idec Ltd 2017. Fachinformation Spinraza, Stand: Mai 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-174 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelathrophie vom 26.01.2017.
3. Bock, J. O., Brettschneider, C., Seidl, H., Bowles, D., Holle, R., Greiner, W. & König, H. H. 2015. Ermittlung standardisierter Bewertungssätze aus gesellschaftlicher Perspektive für die gesundheitsökonomische Evaluation. *Gesundheitswesen*, 77, 53-61.
4. SmartStep Consulting GmbH 2017. Behandlungskosten Best Supportive Care bei SMA.
5. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) 2016. *Heilmittel-Preisuntergrenzen nach § 125 Abs. 3 SGB V* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.gkv-heilmittel.de/fuer\\_heilmittelerbringer/hmpug/hmpug.jsp](http://www.gkv-heilmittel.de/fuer_heilmittelerbringer/hmpug/hmpug.jsp) [Zugriff am 15.03.2017].
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2017.
7. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) 2017. Fallpauschalen-Katalog - G-DRG-Version 2017.
8. Klug, C., Schreiber-Katz, O., Thiele, S., Schorling, E., Zowe, J., Reilich, P., Walter, M. C. & Nagels, K. H. 2016. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, 58.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) [1].

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer:**

„Die Behandlung mit Spinraza sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.“

„Die Entscheidung zur Behandlung sollte sich auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden. Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt, bei denen Spinraza nicht untersucht wurde, werden wahrscheinlich aufgrund des schweren SMN-Protein-Mangels keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von der Behandlung haben.“

„Bei der Vorbereitung der Spinraza-Lösung zur intrathekalen Anwendung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.“

„Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.“

„Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.“

**Anforderungen an die Diagnostik**

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Nusinersen ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die Diagnostik.

**Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen**

„Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen.“

„Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.“

**Dosierung und Art der Anwendung**

„Die Behandlung mit Spinraza sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.

Die Entscheidung zur Behandlung sollte sich auf eine individuelle Einschätzung des zu erwartenden Nutzens der Behandlung für den betroffenen Patienten durch einen Experten stützen und gegen die möglichen Risiken einer Behandlung mit Nusinersen abgewogen werden. Patienten mit ausgeprägter Hypotonie und Ateminsuffizienz bei der Geburt, bei denen Spinraza nicht untersucht wurde, werden wahrscheinlich aufgrund des schweren SMN-Protein-Mangels keinen klinisch bedeutsamen Nutzen von der Behandlung haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung.

Die Behandlung mit Spinraza sollte so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen werden. Anschließend sollte alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

*Behandlungsdauer*

Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.

### *Ausgelassene oder verspätet applizierte Dosen*

Wenn eine Aufsättigungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich – mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen zwischen den Dosen – verabreicht werden und die Behandlung sollte in der verordneten Häufigkeit fortgesetzt werden. Wenn eine Erhaltungsdosis verspätet appliziert oder ausgelassen wird, sollte Spinraza so bald wie möglich verabreicht und die Behandlung alle 4 Monate fortgesetzt werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Spinraza wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spinraza bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist nicht erwiesen und diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Spinraza wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Spinraza wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert und es ist daher unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### Art der Anwendung

Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt.

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Die Injektion darf nicht in Hautareale appliziert werden, die Anzeichen einer Infektion oder Entzündung zeigen. Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza eine der zu injizierenden Menge Spinraza entsprechende Menge Liquor zu entnehmen.

Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist. Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren) in Betracht zu ziehen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten; siehe Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.“

## **Gegenanzeigen**

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### „Lumbalpunktions-Verfahren

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z. B. Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen; siehe Abschnitt 4.8). Schwierigkeiten bei dieser Art der Anwendung können unter Umständen bei sehr jungen Patienten sowie bei Patienten mit Skoliose auftreten. Die Verwendung von Ultraschall oder anderen bildgebenden Verfahren kann zur Unterstützung der intrathekalen Anwendung von Spinraza je nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.

### Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Nach der Gabe von anderen subkutan oder intravenös angewendeten Antisense-Oligonukleotiden wurden Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytopenie, einschließlich akuter schwerer Thrombozytopenie, beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird empfohlen, vor der Anwendung von Spinraza die Thrombozyten und die Blutgerinnung anhand von Labortests zu bestimmen.

### Nierentoxizität

Nach Gabe anderer subkutan oder intravenös angewendeter Antisense-Oligonukleotide wurde eine Nierentoxizität beobachtet. Wenn es klinisch angezeigt ist, wird eine Urinuntersuchung auf Protein (vorzugsweise mit einer Probe des ersten Morgenurins) empfohlen. Bei einem anhaltend erhöhten Proteingehalt des Urins sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.“

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Nusinersen keine Induktion oder Inhibition des CYP450-vermittelten Stoffwechsels bewirkt. *In vitro*-Studien deuten darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Nusinersen durch kompetitive Plasmaproteinbindung oder eine kompetitive Wirkung auf oder Hemmung von Transportern gering ist.“

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nusinersen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Spinraza während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nusinersen / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spinraza verzichtet werden soll / die Behandlung mit Spinraza zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

In Toxizitätsstudien an Tieren wurden keine Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten über die potenziellen Effekte auf die Fertilität beim Menschen vor.“

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

„Spinraza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

### **Nebenwirkungen**

#### „Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsbeurteilung von Spinraza basierte auf zwei klinischen Phase 3-Studien an Säuglingen (CS3B) und Kindern (CS4) mit SMA sowie auf unverblindeten Studien an präsymptomatischen Säuglingen mit genetisch diagnostizierter SMA sowie Säuglingen und Kindern mit SMA. Von den 260 Patienten, die Spinraza maximal bis zu 4 Jahre lang erhielten, wurden 154 Patienten mindestens 1 Jahr lang behandelt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf folgenden Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Tabelle 3-21: In Studie CS4 (späterer Krankheitsbeginn der SMA) in Zusammenhang mit der Lumbalpunktion gemeldete Nebenwirkungen mit einer Inzidenz, die bei den mit Spinraza behandelten Patienten um mindestens 5 % höher war als bei den Patienten mit Scheinintervention

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA bevorzugter Begriff	Spinraza Häufigkeitskategorie, n=84
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerz*	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Erbrechen*	häufig
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Rückenschmerzen*	Sehr häufig

\*Nebenwirkungen, die als mit der Lumbalpunktion in Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Diese Ereignisse können als Manifestationen eines Post-Lumbalpunktion-Syndroms betrachtet werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Spinraza mittels Lumbalpunktion beobachtet. Die meisten davon wurden innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff gemeldet. Die Inzidenz und der Schweregrad dieser Ereignisse entsprachen den Ereignissen, die im Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion zu erwarten sind. In den klinischen Studien mit Spinraza wurden keine schwerwiegenden Komplikationen, wie schwerwiegende Infektionen, bei der Lumbalpunktion beobachtet.

Einige Nebenwirkungen, die häufig in Zusammenhang mit einer Lumbalpunktion auftreten (z. B. Kopfschmerz und Rückenschmerzen), konnten bei dem mit Spinraza behandelten Säuglings-Kollektiv aufgrund der in dieser Altersgruppe begrenzten Möglichkeiten der Kommunikation nicht bewertet werden.

Immunogenität

Die immunogene Reaktion auf Nusinersen wurde bei 148 Patienten ermittelt, von denen zu Studienbeginn (Baseline) und zu späteren Zeitpunkten Plasmaproben auf Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) untersucht wurden. Die Inzidenz von ADA war insgesamt niedrig

und nur 7 Patienten (5 %) entwickelten therapiebedingte ADA; diese traten in 2 Fällen vorübergehend auf, in 2 Fällen wurden sie als persistierend bewertet und in 3 Fällen waren sie unbestätigt. Die Bildung von ADA hatte keine ersichtliche Wirkung auf das klinische Ansprechen, auf unerwünschte Ereignisse oder auf das pharmakokinetische Profil von Nusinersen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

#### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
Österreich  
Fax: +43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/> ”

### **Überdosierung**

„Fälle von Überdosierung, die mit Nebenwirkungen verbunden waren, wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Behandlung durchgeführt und Rücksprache mit einem Arzt gehalten werden; der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.“

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

„Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn keine Kühlung verfügbar ist, kann Spinraza in der Originalverpackung lichtgeschützt und bei bis zu 30°C für bis zu 14 Tage aufbewahrt werden.

Vor der Anwendung können ungeöffnete Spinraza-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank entnommen und, falls nötig, wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Wenn das Arzneimittel aus der Originalverpackung herausgenommen wurde, darf die Gesamtdauer, die das Arzneimittel ungekühlt gelagert wurde, maximal 30 Stunden bei einer Temperatur von höchstens 25°C betragen.“

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

„Nur zur einmaligen Anwendung.

#### Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung

1. Die Spinraza-Durchstechflasche muss vor der Anwendung auf Schwebeteilchen hin untersucht werden. Wenn Schwebeteilchen zu sehen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar und farblos ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
2. Bei der Vorbereitung der Spinraza-Lösung zur intrathekalen Anwendung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
3. Vor der Anwendung sollte die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank entnommen werden und sich auf Raumtemperatur (25°C) erwärmen, wozu aber keine externen Wärmequellen verwendet werden dürfen.
4. Wenn die Durchstechflasche ungeöffnet bleibt und die Lösung nicht verwendet wird, sollte sie wieder zurück in den Kühlschrank gestellt werden (siehe Abschnitt 6.4).
5. Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung die Kunststoffkappe ab, stechen Sie mit der Nadel der Spritze durch die Mitte der Versiegelung in die Durchstechflasche und entnehmen Sie die erforderliche Menge. Spinraza darf nicht verdünnt werden. Die Verwendung von externen Filtern ist nicht erforderlich.
6. Wenn die in die Spritze aufgezogene Lösung nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird, muss sie entsorgt werden.
7. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Anhang IIb werden folgende Angaben gemacht:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ist für Nusinersen kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) vorgesehen.

Im Anhang II d sind folgende Anforderungen genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des

Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Nusinersen bei symptomatischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine unverblindete Verlängerungsstudie der Phase 3 durchführen (SHINE; CS11) und die Ergebnisse dieser Studie einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: August 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten mit spinaler Muskelatrophie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine unverblindete Studie der Phase 2 durchführen (NURTURE (SM201)) und die Ergebnisse dieser Studie einreichen.	Einreichung der Studienergebnisse: April 2023

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

#### Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Nusinersen in der Zielpopulation

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Keine
----------------------------------------	-------

<b>Wichtige mögliche Risiken</b>	Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen Nierentoxizität
<b>Fehlende Information</b>	Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer und progressiver Skoliose Sicherheitsprofil bei Patienten mit wiederholten Lumbalpunktionen (LPs) Sicherheitsprofil bei Patienten mit Langzeit-Anwendung von Nusinersen Sicherheitsprofil bei schwangeren oder stillenden Frauen Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher <i>SMN2</i> -Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogrammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ IV SMA)

### Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-23: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz

<b>Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss- berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
Studie SM202 (EMBRACE)  Kategorie 3	Randomisierte, doppelblinde, schein-interventions-kontrollierte Phase 2 Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit, PK, und Wirksamkeit bei Patienten, welche von den Studien CS3B oder CS4 ausgeschlossen	Langzeitsicherheit, Verträglichkeit, PK und Wirksamkeitsdaten für Patienten mit infantiler und späterem SMA-Krankheitsbeginn, die bis zu 43 Monate beurteilt wurden.  kardiale Sicherheit	Laufend	2019

<b>Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss- berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
	waren. Angesichts der Datenlage wurde Teil 1 der Studie frühzeitig beendet und alle Patienten in eine Open-label Studie (Teil 2) überführt.			
MDA US Neuromuscular Disease Register  Kategorie 3	Prospektives longitudinales Register im Rahmen einer Forschungsvereinbarung mit der Muscular Dystrophy Association. Seit Januar 2017 beteiligen sich 28 Kliniken in den USA mit 205 diagnostizierten, einzigartigen Patienten innerhalb des Spektrums von SMA. Die Datenerhebung umfasst in der Regel demographische Daten, SMN-Kopienzahlen, motorische Meilensteine, Vitalstatus, chirurgische Vorgeschichte, Hospitalisierungen,	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher SMN2-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogrammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ IV SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre	Laufend	Synopsis von verfügbaren Daten und Datenfeldern im MDA Datenset: innerhalb eines Monats nach European Commission (EC)-Entscheidung

<b>Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss- berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
	Medikamente, Mobilität, Skoliose, andere Komorbiditäten, Ernährungstherapien, Lungenfunktion und Geräte und Todesursache.			
International SMA Consortium (ISMAC) Natural history Studie  Kategorie 3	Longitudinale Natural history Studie mit den 3 regionalen Zentren, welche das ISMAC bilden (SMA Reach UK, Italian SMA Network, und Dr. Richard Finkel am Nemours Children's Health System). Es wird erwartet, dass die Ergebnisse Baseline Charakteristika von behandelten Patienten, sowie longitudinale Daten zum Behandlungsmuster mit Nusinersen, zu motorischer und respiratorischer Funktion, Hospitalisierungen, und Komorbiditäten	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher SMN2-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogrammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ IV SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre	Laufend	Updates werden mit dem periodischen Sicherheitsaktualisierungsbericht (periodic safety update reports, PSUR) bereitgestellt.

<b>Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss- berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
	enthalten.			
TREAT-NMD Alliance Register  Kategorie 3	Longitudinale Natural history Studien im Rahmen einer Forschungsvereinbarung mit der TREAT-NMD Alliance, um aktuelle Register zu erweitern und Information zur Nusinersen-Behandlung aufzunehmen. Das Global SMA Patient Registry besteht aus 26 nationalen Patientenregistern, welche 29 Länder repräsentieren (20 Länder in Europa), und Daten von genetisch bestätigten Patienten innerhalb des Spektrums der SMA sammeln. Daten sind selbstberichtet und/oder von Gesundheitspersonal zur Verfügung gestellt. Mehr als 5.000 SMA-Patienten weltweit sind in den	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher SMN2-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogrammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ IV SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre	Laufend	Updates werden mit dem periodischen Sicherheitsaktualisierungsbericht (PSUR) bereitgestellt.

<b>Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss- berichte (geplant oder tatsächlich)</b>
	TREAT-NMD- assoziierten Registern gemeldet.			

### Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine	N/A	N/A
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Nierentoxizität	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre	Keine	Keine
Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer und progressiver Skoliose	Keine	Keine
Sicherheitsprofil bei Patienten mit wiederholten Lumbalpunktionen (LP)	Keine	Keine
Sicherheitsprofil bei Patienten mit Langzeit-Anwendung von Nusinersen	Keine	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheitsprofil bei schwangeren oder stillenden Frauen	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.6)	Keine
Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher <i>SMN2</i> -Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogrammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ IV SMA)	Keine	Keine

### Schlussfolgerung

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sind der Auffassung, dass die vorliegende Version des Risiko-Management-Planes vertretbar ist.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie den EU-Risk-Management-Plan von Nusinersen benannten hinausgehen, bekannt [1; 2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.



**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation sowie der EPAR, inklusive Annexe, herangezogen [1; 2].

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Biogen Idec Ltd 2017. Fachinformation Spinraza, Stand: Mai 2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. European Public Assessment Report.