Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nusinersen (Spinraza®)

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: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
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 35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 107

Tabellenverzeichnis

Seite

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 ... 38
Tabelle 3-6: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz der infantilen Form und späterem SMA-Krankheitsbeginn ... 40
Tabelle 3-7: Eingeschlossene Studien zur prävalenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie ... 44
Tabelle 3-8: Spanne der prävalenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie ... 45
Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien zur inzidenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie ... 45
Tabelle 3-10: Spanne der inzidenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie ... 46
Tabelle 3-11: Zunahme der Prävalenz der infantilen SMA seit der Markeinführung von Spinraza® ... 47
Tabelle 3-12: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten mit infantiler SMA in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre ... 48
Tabelle 3-13: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre ... 49
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 50
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 51
Tabelle 3-16: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA ... 53
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 69
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 71
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 72
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 74
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 76
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 77

Tabelle 3-23: 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) 78

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 79

Tabelle 3-25: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei SMA (pro Patient) 81

Tabelle 3-26: Krankheitskosten von SMA in Deutschland zu Lasten der GKV nach Klug *et al.* [9] 81

Tabelle 3-27: 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 90

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Nusinersen in der Zielpopulation 96

Tabelle 3-29: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz 97

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 101

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 106

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Vorgehen bei der molekularen Diagnose der SMA [24] 15
Abbildung 3-2: Motorische Meilensteine nach WHO Kriterien [72] 26
Abbildung 3-3: Flussdiagramm des Updates der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA..... 54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEND	Assessment of Caregiver Experience With Neuromuscular Disease
ALS	amyotrophe 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
HFMSE	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

Abkürzung	**Bedeutung**
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	Pharmakologie
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. 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 dagegen sprechen.

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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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® (Nusinersen) ist zugelassen für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) [1].

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 [2]. 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 [3].

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen [4].

Am 29.06.2020 wurde Biogen nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Grenze auf Basis der VerfO Kapitel 5 §12 Nummer 2 aufgefordert gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 ein neues vollständiges Dossier einzureichen. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise ist der 01.12.2020 [5].

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2020-B-157) hat am 13. August 2020 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden [6]. Hierbei wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

a) Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen [6].

Zu den Maßnahmen des Best Supportive Care zählen unter anderem z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, aber auch operative Maßnahmen (z. B. Tracheotomie), Beatmung, Atemwegshygiene, Ernährungsmanagement und Hilfsmittel [6]. 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.

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 der 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 4. 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 durch die Europäische Kommission erteilten Orphan Designation [2], der Fachinformation [1], der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 13. August 2020 [6] sowie der Verfahrensordnung des G-BA.

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. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza, Stand: August 2019.

2. 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.

3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten am 13. Oktober 2020.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Nusinersen (Spinraza) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-157 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelathrophie vom 13.08.2020.

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 vererbbare, progrediente 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 Säuglingssterblichkeit dar [1-5]. Bei einigen Formen der SMA verlernen die betroffenen Kinder bereits erreichte motorische Meilensteine, wie beispielsweise das selbstständige Gehen, wieder. Die Bedeutung dieses motorischen Verlustes für die Patienten lässt sich 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 Motorneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks, was zu einer Atrophie der willkürlichen Muskeln vor allem in Rumpf und den 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. Anhand des Erkrankungsalters und des Grads der motorischen Fähigkeiten, welche die Patienten erreichen, wurde die SMA in der Vergangenheit in die Typen 0, 1, 2, 3 und 4 unterteilt. Bei der SMA handelt es sich jedoch um eine genetische Erkrankung, die auf einer Mutation oder homozygoten Deletion im *SMN (Survival of Motor Neuron) 1*-Gen auf Chromosom 5, Genlokus 5q13 beruht [9]. Die SMA entwickelt sich kontinuierlich progredient. Nach neuesten Erkenntnissen ist die phänotypische Einteilung nach SMA-Typen nicht mehr zeitgemäß und wird in der Wissenschaft diskutiert, da in der Praxis eine klare Abgrenzung der Typen häufig nicht möglich ist und der Übergang zwischen diesen vielmehr fließend ist. Die Krankheitsverläufe der SMA zeigen, dass diese insgesamt eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen [10-12]. Daher wird heutzutage vielmehr zwischen einer infantilen Form (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglings-Alter (≤ 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.

Als Folge der Erkrankung 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 [13]. Der Krankheitsverlauf bei SMA-Patienten verschlechtert sich typischerweise kontinuierlich, wobei die Schwere der Erkrankung mit dem Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome einhergeht.

Molekulargenetische Grundlagen

Ursache für die SMA ist eine Mutation oder homozygote Deletion im *SMN1*-Gen auf Chromosom 5, Genlokus 5q13 [9]. Daraufhin kommt es zu einer verringerten Produktion des SMN-Proteins, was zu einer Dysfunktion bis hin zum Absterben der Motoneuronen führt [13]. 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 (SMNΔ7) ist verkürzt, funktionsuntüchtig und wird rasch abgebaut. *SMN2* kodiert deutlich geringere Mengen von SMN-Protein als *SMN1*. Bei Gesunden fällt das nicht ins Gewicht, bei SMA-Patienten wird das SMN-Protein aufgrund des Fehlens von *SMN1* nur durch *SMN2* kodiert und ist dadurch in deutlich geringeren Mengen vorhanden, wodurch die klinische Symptomatik entsteht. Das Genprodukt von *SMN2* kann das Fehlen von *SMN1* nicht vollständig ausgleichen, jedoch zum partiellen Funktionserhalt beitragen [14]. Etwa 10 % der *SMN2*-Transkripte führen zu einem SMN-Protein voller Länge. Solche geringen Konzentrationen von SMN-Protein sind nicht ausreichend, um Überleben bzw. Funktion spinaler Motoneuronen sicherzustellen. Dies führt in der Folge zu Muskeldenervierung, axonaler Degeneration und zum Verlust von spinalen Motoneuronen [15]. Es wird

angenommen, dass eine vermehrte Produktion von vollständigen Transkripten des *SMN2*-Gens zu einer vermehrten Produktion des SMN-Proteins bei SMA-Patienten führt [16]. Die Kopienzahl des humanen *SMN2*-Gens variiert von Individuum zu Individuum von 0 bis 8 und stellt einen von mehreren Prädiktoren für den Schweregrad der Erkrankung dar.

Korrelation zwischen SMN2-Kopienzahl und phänotypischer Ausprägung

Die Genkopienzahl des SMN2-Gens ist weder alleiniges Kriterium für eine Schweregradeinteilung der SMA noch für oder gegen eine Behandlungsentscheidung. Die SMN2-Genkopienzahl hat eine limitierte klinische Bedeutung und ist darüber hinsichtlich ihrer Bedeutung mit sehr vielen Unsicherheiten behaftet, da die Bestimmung über nicht standardisierte genetische Tests erfolgt. Es zeigt sich in einer aktuellen Publikation von Schorling et al. (2019), dass eine geringe Test-Retest-Reliabilität besteht. In einer Patientenkohorte wurde fast bei der Hälfte der Patienten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der SMN2-Genkopienzahl bei wiederholter Testung erzielt [17].

Die wesentlichen Faktoren zur Schweregradeinteilung der SMA und für eine Therapieentscheidung spielen nach wie vor das Alter bei Symptombeginn und die erreichten motorischen Meilensteine vor Therapie.

Eine höhere SMN2-Kopienzahl führt oft zu milderen Phänotypen, es besteht aber keine absolute Kausalität [18]. So können auch Patienten mit einer hohen SMN2-Kopienzahl (beispielsweise vier Kopien) bereits in einem Alter von acht Monaten SMA-Symptome entwickeln. Die Menge des produzierten SMN-Proteins kann also trotz Vorhandensein mehrerer Gen-Kopien nicht ausreichend sein, um das Fehlen des SMN1-Gens zu ersetzen. Dies zeigt sich insbesondere darin, dass auch Geschwister mit dem gleichen Genotyp nicht immer den gleichen Phänotyp entwickeln [19-22]. Die SMN2-Kopienzahl steht also nicht als einziger Anhaltspunkt für eine Therapieentscheidung. Es ist zudem zu betonen, dass die SMA eine fortschreitende Erkrankung ist.

Gleiches gilt für die phänotypische Einteilung nach SMA-Typen. Die SMN2-Kopienzahl bietet lediglich einen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung. Die klinische Ausprägung kann anhand der SMN2-Kopienzahl nur eingeschränkt vorhergesagt werden [23]. Seit Einführung krankheitsmodifizierender Behandlungen erreichen zudem ursprünglich als Typ 1 oder Typ 2 SMA-Patienten nun höhere motorische Meilensteine und überschreiten damit die Grenzen der traditionellen Klassifikation und auch diejenige anhand der SMN2-Kopien.

Die SMN2-Kopienzahl hat eine stark limitierte klinische Relevanz, da sie zur Prognose der klinischen Entwicklung unzuverlässig ist und bei der klinischen Therapieentscheidung nur eine untergeordnete Rolle spielt. Demnach ist die SMN2-Kopienzahl ein Biomarker, der allein keine eigene Patientenpopulation definieren sollte und kann.

Diagnostik

Sollte anhand des klinischen Bildes der Verdacht auf SMA bestehen, stellen molekulare Gentests den diagnostischen Standard dar, welche frühzeitig durchgeführt werden sollten [24; 25].

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 von SMA-Patienten weist neben einer Deletion auf einem Allel eine andere Mutation (meist Punktmutationen) des zweiten Allels auf (Compound-Heterozygotie) [26].

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 [27]. Anhand des Gentests lässt sich innerhalb von zwei bis vier Wochen eine Diagnose stellen [3]. 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, sollten eine heterozygote Deletion des Exon 7 und Punktmutationen in Betracht gezogen werden [28]. Demnach sollten zur Identifikation einer heterozygoten Deletion eine *SMN1*-Dosisanalyse und zur Identifikation einer Mutation eine Sequenzierung des verbleibenden *SMN1*-Gens durchgeführt werden (Abbildung 3-1) [24]. 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 [28].

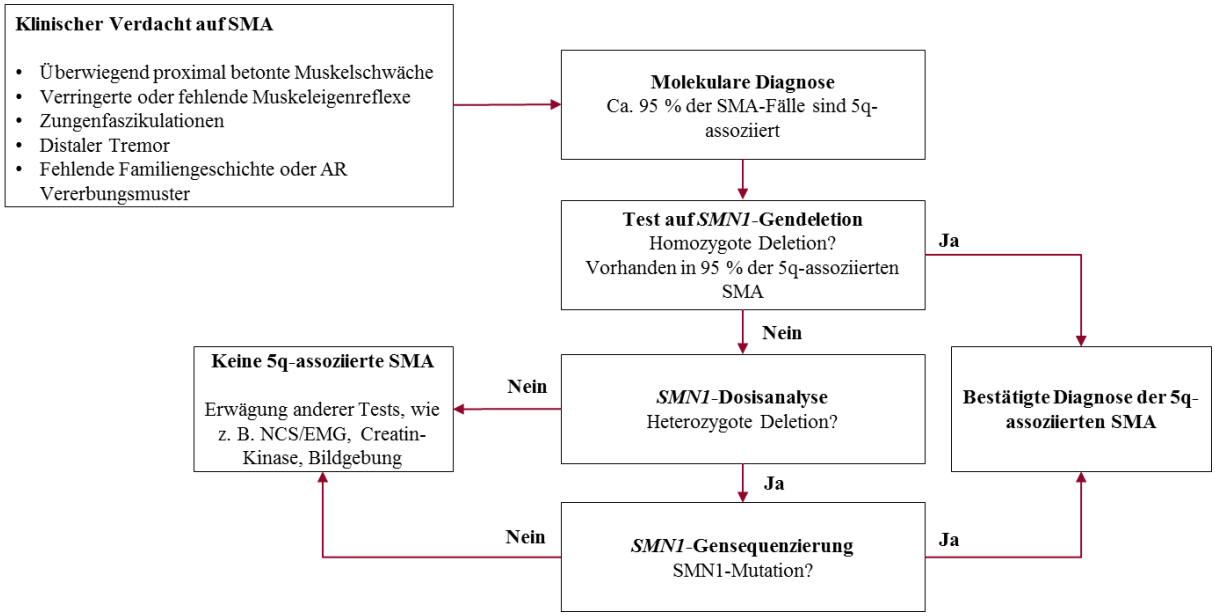

Abbildung 3-1: Vorgehen bei der molekularen Diagnose der SMA [24]

Neben dem Testen auf *SMN1*-Deletionen sind Träger-Screenings, aber auch pränatale Screening-Methoden verfügbar [24]. Bevor molekulare Gentests verfügbar waren, wurden häufig Muskelbiopsien zur Diagnosestellung verwendet. Heute sind Muskelbiopsien aber nur noch selten bei atypischer Präsentation erforderlich [24; 25]. Neben der klinischen Untersuchung und genetischen Diagnostik können eine Bildgebung der Muskulatur sowie neurophysiologische Untersuchungen (Elektromyographie (EMG)) die Diagnostik ergänzen [29].

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 amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und die spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy in Frage [24].

Eine frühzeitige Diagnose ist im Fall von SMA essenziell, 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 [30]. Eine qualitative Studie von Patienten mit der infantilen 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 auftreten [31]. In der gleichen Studie zeigten sich Eltern im Allgemeinen

positiv gegenüber einem SMA Neugeborenen-Screening, da es einen früheren Zugang zur Behandlung ermöglicht, den diagnostischen Prozess verkürzt und den Familien mehr Zeit für die Vorbereitung der Pflege für ein behindertes Kind gibt. Am 22.11.2018 leitete der G-BA ein Beratungsverfahren zur Bewertung eines Neugeborenenscreenings auf SMA ein (Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern [Kinder-Richtlinie] gem. § 26 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3, Abs. 4 SGB V). Der G-BA hat am 13.12.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenenscreenings zur Früherkennung der 5q-assoziierten SMA beauftragt. Am 27.02.2020 veröffentlichte das IQWiG den Abschlussbericht und spricht sich für einen Hinweis für einen Nutzen des Neugeborenenscreenings basierend auf einem dramatischen Effekt im Vergleich zu keinem Screening aus.

Klinik und Klassifikation der SMA

Das klinische Bild der SMA wird durch den Krankheitsbeginn geprägt. 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 [32; 33]. Danach wurden folgende SMA-Typen unterschieden: SMA Typ 0, SMA Typ 1, SMA Typ 2, SMA Typ 3 und SMA Typ 4. 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 1	0 – 6 Monate	Sitzen nie möglich	< 2 Jahre
Typ 2	7 – 18 Monate	Stehen nie möglich	> 2 Jahre
Typ 3	> 18 Monate	Stehen oder Gehen möglich	Erwachsenenalter
Typ 4	2. oder 3. Lebensjahrzehnt	Stehen oder Gehen möglich	Erwachsenenalter
Eigene Darstellung in Anlehnung an folgende Quellen: [7; 33-36]			

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. Dies bestätigt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V [37]. Hierin heißt es „*Bevor die genetische Grundlage der SMA erkannt wurde, wurde sie auf der Grundlage der maximal erreichten motorischen Funktion in klinische Subtypen (SMA Typ I – IV) eingeteilt; jetzt zeigt sich jedoch, dass der Phänotyp der SMN1-assoziierten SMA ein Kontinuum ohne scharfe Abgrenzung der Subtypen überspannt und neu verfügbare gezielte Behandlungsoptionen den natürlichen Verlauf dieser Erkrankung verändern können.*“ Die Krankheitsverläufe der SMA zeigen, dass diese insgesamt eher ein Krankheitskontinuum als klar voneinander unterscheidbare Formen darstellen [10-12]. Insbesondere eine Trennung von Typ 2 und 3 ist schwierig, da bei Diagnosestellung nicht immer sicher abzusehen ist, ob der Patient das Stehen oder Gehen erlernen wird oder nicht. Somit kann bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine eindeutige Zuordnung erfolgen. Wenn der Patient zumindest kurzzeitig frei stehen oder gehen kann, würde er als Typ 3 eingeordnet werden. Es ist jedoch möglich, dass die Steh- bzw. Gehfähigkeit rasch wieder verloren geht und das klinische Bild damit mehr der Typ 2 SMA ähnelt. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es heutzutage angemessen, die SMA in eine ‚infantile Form‘ (ICD-10: G12.0), bei der die Erkrankung im Säuglingsalter (≤ 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). Davon abzugrenzen ist die präsymptomatische SMA. Als präsymptomatisch wird die SMA bezeichnet, wenn sie molekulargenetisch vor dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert wird [24; 33; 38]. Eine klare Zuteilung der SMA-Typen ist bei der präsymptomatischen Form nicht sicher möglich, da unklar ist, in welchem Alter die ersten Krankheitssymptome auftreten würden und welche motorischen Meilensteine erreicht werden

könnten. Grundsätzlich kann sich aus dem präsymptomatischen Typ sowohl eine infantile Form als auch der spätere SMA-Krankheitsbeginn entwickeln.

Tabelle 3-2: Neue Einteilung der SMA Formen

Infantile SMA	**Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn**	**Präsymptomatisch**
Typ 1	Typ 2, 3, (Typ 4)	Kann sich zur infantilen Form oder späterem SMA-Krankheitsbeginn entwickeln

Infantile SMA

Die SMA kann in seltenen Fällen bereits pränatal beginnen, wobei die Säuglinge die ersten Monate nach der Geburt nicht überleben [39] und die maximale Lebenserwartung unter sechs Monaten liegt [7]. Die Föten bewegen sich im Mutterleib eingeschränkt und bei der Geburt treten klinische Symptome wie Gelenkkontrakturen und Atembeeinträchtigungen auf, welche häufig eine sofortige oder baldige Beatmung erforderlich machen. Diese Kinder erreichen keine motorischen Meilensteine [39-42]. Typischerweise liegt bei diesen Patienten nur eine Kopie des *SMN2*-Gens vor.

Bei der akuten infantilen SMA, welche zusammen mit der pränatalen SMA die schwerste Form darstellt, liegt die Lebenserwartung bei unter zwei Jahren. Diese Patienten haben in der Regel zwei bis drei Kopien des *SMN2*-Gens, wobei das Vorhandensein von zwei Kopien dem häufigsten Genotyp entspricht [34]. 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“ [38]. 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 [33; 38].

Ernährung stellt bei Patienten mit infantiler SMA ebenfalls ein zentrales Problem dar. Moore *et al.* (2016) berichteten in einem systematischen Review, dass Probleme bei der Nahrungsaufnahme und beim Schlucken 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 [38].

Patienten mit infantiler SMA erlernen nie das freie Sitzen [33; 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 [33; 35]. Die infantile SMA führt unbehandelt 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 [55].

Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn

Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn, bei denen die Erkrankung zwischen dem 7. und 18. Lebensmonat diagnostiziert (Typ 2) wird, zeichnet sich die 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; 56; 57]. Des Weiteren können orthopädische Komplikationen, wie Skoliose und Kontrakturen der Extremitäten, auftreten [58]. 77 % der erwachsenen Patienten mit dieser Form der SMA berichten über chronische Schmerzen, häufig im Nacken- und Rückenbereich (92 %) oder in den Beinen (69 %) [59]. Freies Gehen wird nicht erreicht [40]. Die Fähigkeit frei zu sitzen kann im Zuge der Krankheitsprogression wieder verloren gehen [33; 34; 52]. Eine Studie mit 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 [60].

Des Weiteren können Zungenfaszikulationen, distaler Tremor und Probleme bei der Nahrungsaufnahme auftreten [7; 57]. Nicht sitz- und gehfähige Patienten sind aufgrund von Unterernährung und Wachstumsstörungen häufig untergewichtig [61] und weisen eine

verringerte Körpermasse auf [62]. Im Gegensatz dazu sind sitz- und gehfähige Patienten häufig von Übergewicht betroffen [24].

Ergänzend prägen respiratorische Probleme und pulmonale Komplikationen im Zusammenhang mit schwacher Interkostalmuskulatur und damit assoziierte paradoxe Atmung bei glockenförmiger Brust das klinische Bild. Zu den primären respiratorischen Komplikationen gehören unzureichendes Abhusten von Schleim aus den unteren Atemwegen, nächtliche Hypoventilation mit Abfall der Blutgaswerte, verminderte Lungen- und Brustwandentwicklung und ein erhöhtes Risiko für pulmonale Infektionen. Ähnlich wie bei der infantilen SMA sterben viele Kinder frühzeitig an respiratorischem Versagen [33], wobei die Mehrzahl der Patienten das Erwachsenenalter erreicht und die Lebenserwartung je nach Schwere der Erkrankung zwischen zwei und mehr als 40 Jahren liegt [34; 63]. Die Überlebensrate im Alter von 20 Jahren schwankt zwischen 77 und 93 % [46; 63]. In der Regel liegen bei Patienten mit intermediärer SMA drei Kopien des *SMN2*-Gens vor, wobei die Zahl zwischen zwei und vier variieren kann [64].

Bei späterem SMA-Krankheitsbeginn mit Diagnose nach dem 18. Lebensmonat erreichen die Patienten häufig die höchsten motorischen Meilensteine, freies Stehen und Gehen, stürzen jedoch vermehrt und haben Probleme beim Treppensteigen (Typ 3). Die Gehfähigkeit kann im Zuge der Krankheitsprogression verloren gehen [63]. 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 [60]. Häufig verlieren die Patienten die Gehfähigkeit in der Pubertät [40].

In der Regel leben Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn länger, bzw. haben bei späterem Beginn sogar eine normale Lebenserwartung [24; 33]. Respiratorische Probleme treten eher selten auf. Bei schwerer betroffenen Patienten kann jedoch eine nächtliche Atemunterstützung erforderlich sein [35].

Bei der mildesten, selten auftretenden Form der SMA (Typ 4) verfügen Patienten in der Regel über vier oder mehr Kopien des *SMN2*-Gens. Der Beginn der Erkrankung manifestiert sich nach dem Alter von 18 Jahren, häufiger sogar zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [33]. Patienten leiden unter milder bis moderater Muskelschwäche, sind gehfähig und haben eine normale Lebenserwartung [34]. Auch der G-BA bestätigt die Annahme, dass diese Patienten weniger als 1 % der SMA-Patienten ausmachen [24; 36].

Zusammenfassend zeigt sich, dass Überlappungen hinsichtlich des Erkrankungsbeginns und des funktionellen Status bestehen. Das phänotypische Spektrum der SMA ist also kontinuierlich. 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 [56]. 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 [33]. Tabelle 3-3 stellt die motorische Entwicklung bei gesunden Kindern und Patienten mit SMA gegenüber.

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***
2 – 4 Monate	< 3 Monate: unfähig, den Kopf aufrecht zu halten 3 Monate: hochstützen auf Ellenbogen 4 Monate: wackelt mit dem Kopf; sitzt mit Unterstützung; rollt sich auf eine Seite 4 – 5 Monate: krabbelt mit gestreckten Armen; fähig, das eigene Gewicht zu tragen	Schwache Kopfkontrolle teilweise möglich	Hält den Kopf eigenständig
6 – 9 Monate	6 Monate:	Unfähig, sich umzudrehen	Meistens in der Lage, sich (um)zudrehen und freies Sitzen möglich

Alter	**Normale Entwicklung bei gesunden Kindern**	**Infantile SMA**	**Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn***
	dauerhaft aufrechte Kopfhaltung 6 – 7 Monate: sitzt mit Abstützen; rollt von Bauch- in Rückenlage und umgekehrt; Wippen/Federn im Sitzen 7 Monate: stabiles Sitzen 8 Monate: krabbelt flach auf dem Bauch; steht mit Unterstützung		Teilweise Krabbeln möglich bis hin zum vollständig ausgeführten Krabbeln
10 – 12 Monate	10 Monate: dreht sich im Sitzen; krabbelt auf Händen und Knien 11 Monate: Herumgehen (geht an der Hand gehalten)	Sitzen nie möglich Stehen nie möglich	Sitzt frei bis gelangt ohne Hilfe in sitzende Position Kann in der Lage sein, mit Unterstützung zu stehen bis freies Stehen möglich

Alter	**Normale Entwicklung bei gesunden Kindern**	**Infantile SMA**	**Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn***
	12 Monate: steht frei		
15 – 18 Monate	15 Monate: Gehen	Gehen nie möglich	Freies Gehen nie möglich bis freies Gehen
2 – 3 Jahre	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: [54; 56; 65-67] * 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.			

Daher sind funktionelle Messungen 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.

Im Folgenden werden die krankheitsspezifischen Instrumente im SMA-Kontext erläutert.

Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination (HINE)

Der HINE ist ein von Experten entwickeltes, etabliertes und krankheitsspezifisches Instrument, 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 [67; 68]. 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 [67; 68]. 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 [67; 68]. Der Gesamtscore der zweiten Subskala beträgt 26. Je höher der Score, desto höher ist die motorische Funktionsfähigkeit. Es existiert ein standardisiertes Trainingsprogramm zur richtigen Anwendung des Tests [69]. 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** →				
Bewusstes Greifen	Kein Greifen	Verwendet die ganze Hand	Benutzt Zeigefinger und Daumen, aber kein vollständiges Greifen	Pinzettengriff	
Fähigkeit zu treten (in Supination)	Kein Treten	Horizontales Treten, die Beine werden nicht gehoben	Treten nach oben (vertikal)	Berührung der Beine	Berührung der Zehen
Kopf-kontrolle	Keine aufrechte Position	Kopf wackelt	Dauerhaft aufrechte Position	Kopfkontrolle	
Drehen	Kein Drehen	Drehen zur Seite	Vom Bauch auf den Rücken oder vom Rücken auf den Bauch	Vom Rücken auf den Bauch und vom Bauch auf den Rücken	
Sitzen	Kein Sitzen	Sitzen mit Unterstützung an den Hüften	Sitzen mit zu Hilfe nehmen der Arme	Stabiles Sitzen	Dreht sich (Rotation)
Krabbeln	Kopf wird nicht angehoben	Auf den Ellenbogen	Auf den ausge-streckten Armen	Krabbelt flach auf dem Bauch	Auf Händen und Knien

Motorischer Meilenstein	**Verbesserung** →				
Stehen	Kann das eigene Gewicht nicht halten	Kann das eigene Gewicht halten	Stehen mit Hilfe	Stehen ohne Hilfe	
Gehen	Kein Gehen	Federnd gehen	Herumgehen (mit Festhalten)	Unabhängiges Gehen	
Quelle: adaptiert nach Haataja *et al.* (1999) [67]					

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) mittels des HINE untersucht, um ihre HINE-Werte bezüglich ihrer Entwicklung, einschließlich der motorischen Meilensteine, zu vergleichen [67]. Im Alter von 12 Monaten hatten 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 hatten über 90 % mindestens zwei entwicklungsrelevante Meilensteine erreicht.

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 [70]. Kinder, bei denen die Symptome erst nach dem Alter von sechs Monaten einsetzen, konnten einen Wert von 1 länger aufrechterhalten als Kinder 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 [70]. Somit ist jegliches Erreichen eines motorischen Meilensteins wie z. B. Drehen oder Sitzen als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

In einer Analyse von Bishop *et al.* (2017) wurde anhand von Säuglingen mit SMA untersucht, ob die HINE (Subskala 2) geeignet, zuverlässig und sensitiv auf Veränderungen ist. Über den Zeitverlauf konnten Veränderungen der HINE-Scores bei 16 von 19 Patienten in allen 8 Domänen beobachtet werden. Verbesserungen der HINE-Scores korrelierten mit Änderungen in anderen neuromuskulären Endpunktparametern verbunden mit einer sehr guten Test-Retest-Reliabilität für die HINE ($R = 0{,}987$; $P < 0.0001$) [71].

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 3-2) [72]. Die Kriterien können sowohl bei Patienten mit präsymptomatischer als auch mit späterem SMA-Krankheitsbeginn eingesetzt werden.

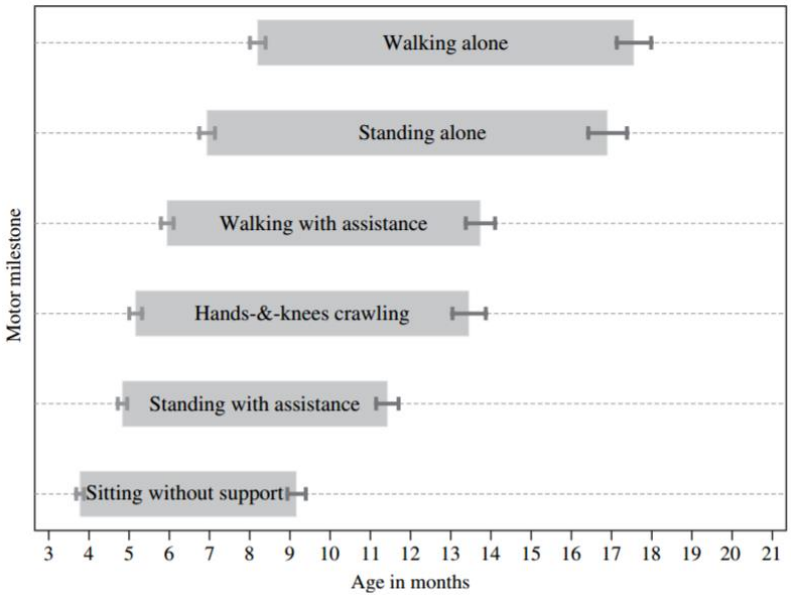

Abbildung 3-2: Motorische Meilensteine nach WHO Kriterien [72]

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, krankheitsspezifisches, sicheres und einfach anzuwendendes Messinstrument mit guter Inter-Rater- und Intra-Rater-Reliabilität erwiesen [36; 55]. Der CHOP INTEND beinhaltet die Beurteilung der motorischen Funktion bei Patienten mit infantiler SMA anhand von 16 verschiedenen Items. Die 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, Bedarf an Beatmung) wider. Der CHOP INTEND Score korreliert sowohl mit Alter als auch

Beatmungspflichtigkeit signifikant. Patienten, die eine Beatmung benötigten, erzielten einen signifikant niedrigeren Score als Patienten, die keine Beatmung benötigten [73].

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)

Die HFMSE 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 [73; 74]. Der HFMSE besteht aus der 20-Item-Skala Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) sowie 13 zusätzlichen Items des Gross Motor Function Measure (GMFM). Anhand der HFMSE werden 33 motorische Aufgaben durchgeführt, wobei jede Aufgabe mit 0 bis 2 Punkten bewertet wird. Der Gesamtscore reicht von 0 (keine Aktivitäten können ausgeführt werden) bis 66 (alle Aktivitäten können ausgeführt werden) [75; 76]. Als klinisch relevant wurde in einer multizentrischen Phase II-Studie von L-Carnitin und Valproinsäure bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn angesehen [77]. Die Übereinstimmung zweier Bewerter (Inter-Rater-Reliabilität) lag bei > 99 % [78], außerdem ist die Test-Retest-Reliabilität gut [74].

Revised Upper Limb Module (RULM)

Das Revised Upper Limb Module (RULM) dient der Beurteilung der Funktion der oberen Extremitäten bei nicht gehfähigen Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie z. B. Duchenne-Muskeldystrophien (DMD) oder SMA mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Getestet werden die Funktion 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 hat jedes Item ein anderes Scoring-System. 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 [79].

6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT)

Der 6MWT wird verwendet, um die körperliche Funktionsfähigkeit von gehfähigen Patienten zu messen und zu bewerten. Er wird bei neuromuskulären wie DMD und Morbus Pompe [80; 81] angewendet und wurde für gehfähige SMA Patienten adaptiert, um die Funktionsfähigkeit zu bewerten. Die Streckenlänge, die vom Patienten innerhalb von 6 Minuten auf der 25 m langen Teststrecke zurückgelegt werden kann, wird im Rahmen des 6MWT erfasst. Der 6MWT wurde im SMA-Kontext validiert und ist ein reliables Messinstrument [82]. Es konnte zudem eine Korrelation mit etablierten Bewertungsinstrumenten wie der HFMSE bei SMA gezeigt werden [83].

Aspekte der Lebensqualität

Der Krankheitsfortschritt sowie der Verlust der motorischen Funktionsfähigkeit sind mit einer großen psychischen Belastung 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 [84]. 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

<u>Pediatric Generic Core Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL)</u>

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 [85; 86]. Der PedsQL wird als valide für die gesamte SMA-Population angesehen [86].

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 [85; 86]

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 [87]. 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), die 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 [88].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapeutische Möglichkeiten

Derzeit ist in der Indikation SMA ein Arzneimittel neben Nusinersen zugelassen. Onasemnogene abeparvovec-xioi (Handelsname: Zolgensma®, EMEA/H/C/004750) ist seit 18.05.2020 zugelassen für die Therapie von Patienten mit 5q assoziierter SMA, die entweder eine bi-allele Mutation des *SMN1*-Gens und eine klinische Diagnose von SMA Typ 1 haben, oder die eine bi-allele Mutation des *SMN1*-Gens haben und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens haben. Die Markteinführung erfolgte zum 1. Juli 2020. Der Beschluss zur frühe Nutzenbewertung durch den G-BA in Deutschland steht derzeit noch aus. Im jüngsten Beratungsgespräch zu Nusinersen führt der G-BA aus, dass zum Wirkstoff Onasemnogene abeparvovec bisher keine belastbare Evidenz vorliegt.

Die Therapie basiert außerdem auf langfristigen, symptomorientierten und patientenindividuellen Behandlungsmaßnahmen (BSC). Eine Heilung der Erkrankung ist bislang nicht möglich. Die symptomatische Behandlung zielt in diesem Zusammenhang auf die primären und sekundären Auswirkungen der Muskelschwäche ab und sollte eine Therapie pulmonaler Komplikationen, Ernährungs- und gastrointestinale Unterstützung, orthopädische Versorgung, Rehabilitation sowie gegebenenfalls Sterbebegleitung umfassen [33]. 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, 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 [24]. Im Folgenden wird auf die verfügbaren Therapiemöglichkeiten hinsichtlich der verschiedenen auftretenden Symptome 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) [28; 33]. 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 [25; 28; 33]. 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 [28]. 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 sein [8; 28; 33]. In akuten Fällen sollte die NIV auch tagsüber erfolgen. Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP)-Beatmung ist eine häufig eingesetzte NIV-Methode [33]. 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 [28; 33]. Jedoch geht mit einer invasiven Beatmung in der Regel eine Hospitalisierung sowie eine verringerte Lebensqualität für die Patienten einher, weshalb eine NIV, sofern möglich, stets

vorzuziehen ist. In einer retrospektiven Studie mit 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 % [89]. Auch Finkel *et al.* (2017) befürworten 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 [25]. Dauerhafte Beatmung und/oder Tracheotomie sind für sitz- und gehfähige SMA-Patienten aufgrund der reduzierten Lebensqualität zu vermeiden [33]. Bei ateminsuffizienten Patienten mit SMA Typ 1 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 [28]. Zur Reduktion des Risikos von (Atemwegs-)Infektionen sind Immunisierungen gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae sowie die jährliche Influenzaimpfung empfohlen [28]. In den ersten beiden Lebensjahren wird zusätzlich eine Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Prophylaxe empfohlen [90; 91].

Ernährung und gastrointestinale Unterstützung

In Bezug auf die Ernährung von SMA-Patienten sollte bei Schluckschwierigkeiten eine Umstellung 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 [33]. Im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme ist außerdem die Körperhaltung bzw. die Kopfposition des Kindes entscheidend, um Verschlucken vorzubeugen [28]. 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 [33]. Im Falle einer unzureichenden Nahrungsaufnahme und 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; 28]. Gleichzeitig sollte eine regelmäßige Beurteilung des Ernährungszustandes durch einen Diät- oder Ernährungsberater stattfinden. Im Falle von gastroösophagealem Reflux können (kurzfristig) Antazida und/oder Säuresekretionshemmer symptomatisch zum Einsatz kommen. Ihre längerfristige Gabe sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für Gastroenteritis und Pneumonie jedoch vermieden werden. Ergänzend können motilitätssteigernde Mittel bei verminderter Motilität und verzögerter Magenentleerung sowie Probiotika zur Aufrechterhaltung der Darmflora angewendet werden [28; 33]. 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 [25].

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 [25; 28]. 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 [28]. 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 korrektives Korsett kann im Falle von Rumpf-Hypotonie oder beginnender Skoliose verordnet werden [28]. 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; 33; 65]. 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 [33; 58]. Für Patienten mit infantiler SMA ist im Falle der Entwicklung einer Skoliose eine korrektive Operation aufgrund der limitierten Lebenserwartung nicht üblich [33; 65].

Ergänzend können Ergotherapie sowie bei Schluckstörungen und durch Kieferkontrakturen beeinflusster Sprechfähigkeit Logopädie hilfreich sein [33]. Im Zusammenhang mit der Ergotherapie sollte insbesondere bei älteren gehfähigen Patienten ebenfalls eine Beurteilung und gegebenenfalls Modifizierung des häuslichen Umfeldes erfolgen [24; 33]. 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) [33].

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 [33].

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 [33]. Standards bezüglich der palliativen Versorgung von SMA-Patienten gibt es bislang nicht [25]. In jedem Fall ist jedoch die Unterstützung durch ein multidisziplinäres Team, einschließlich Sterbe- und Trauerbegleitung (z. B. im Rahmen eines Hospizaufenthaltes) zu empfehlen [33].

Limitationen der Versorgung der SMA-Patienten

Der Fokus der verfügbarer Versorgungsmöglichkeiten lag bis zur Zulassung von Nusinersen auf der Behandlung und Linderung der Symptome (BSC). Trotz bestmöglicher Unterstützung der Patienten führt die Erkrankung bei schweren Formen aufgrund zunehmenden respiratorischen Versagens sowie kontinuierlichen Fortschreitens der allgemeinen Schwäche in der Regel zum frühzeitigen Tod von Säuglingen und Kindern. Zum Wirkstoff Onasemnogene abeparvovec liegt derzeit keine belastbare Evidenz vor [23]. 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 [92].

Bedarfsdeckung durch Nusinersen

Nusinersen stellt in diesem Zusammenhang als erste zugelassene 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 [13]. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Der therapierelevante Nutzen zeigt sich insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer [93]. 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 Versorgung mit BSC kann Nusinersen durch die Eindämmung der Krankheitsprogression des Weiteren zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten beitragen [92]. 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 [94]. Ebenso geht mit einer Verbesserung der motorischen Funktionen eine Reduzierung der mit der derzeitigen Behandlung verbundenen Belastungen für Eltern und Angehörige einher [92].

Patienten mit SMA wird es durch die Therapie mit Nusinersen ermöglicht, normale Entwicklungsstufen hinsichtlich der Bereiche Spielen, Lernen, Sprechen, Verhalten und Bewegung zu erreichen, welche bislang verzögert oder gar nicht erreicht wurden [92]. In diesem Zusammenhang bringt eine möglichst frühzeitige Behandlung viele Vorteile für den Patienten hinsichtlich Mortalität und Morbidität.[95]. Den dramatischen Effekt eines präsymptomatischen im Vergleich zu einem frühsymptomatischen Therapiebeginn (Krankheitsdauer ≤ 12 Wochen) bestätigt auch das IQWiG [96]. Aus diesem Grund sollte Nusinersen auch bei präsymptomatischen SMA-Patienten zum Einsatz kommen.

Einer europäischen Studie von Rouault *et al.* (2017) zufolge stellt für Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn bereits die Stabilisierung des aktuellen klinischen Zustandes (beispielsweise weiterhin selbständig essen oder sich waschen) einen therapeutischen Fortschritt für die Befragten dar. Dabei 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 [97].

Im Rahmen einer Anwendungsstudie durch Meyer und Spittel wurden die Behandlungsziele, der Symptomverlauf, die Therapiezufriedenheit und Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit 5q-SMA, die im Erwachsenenalter eine Nusinersen-Therapie erhalten haben, systematisch untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Zufriedenheit mit Nusinersen - ermittelt an der Weiterempfehlungsquote - außergewöhnlich hoch war. „*Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Anwendungsstudie eine positive Perzeption der Nusinersen-Therapie bei 5q-SMA-Patienten, die im Erwachsenenalter eine Behandlung mit Nusinersen erhalten haben.*“ [98]

Zusammengefasst ergibt sich ein klarer Therapiebedarf für SMA-Patienten mit Nusinersen, da die Erkrankung mit fatalem Verlauf einhergeht und mit dem Verlust der motorischen Funktionen einen hohen Leidensdruck erzeugt. Patientenbefragungen ergänzen den hohen Bedarf durch die Forderung nach einer Therapie zur Krankheitseindämmung und zum Erhalt der vorhandenen Funktionen [97]. Nusinersen ist in der Lage, den therapeutischen Bedarf durch seine krankheitsmodifizierende und -stabilisierende Wirkung zu decken und zu verbessern. Die Behandlung mit Nusinersen ermöglicht Kindern mit infantiler SMA, klinisch relevante motorische Meilensteine zu erreichen bzw. zu erhalten und zu verbessern. Der therapierelevante Nutzen zeigt sich insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer [93]. Bei Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn führt die Behandlung mit Nusinersen zu anhaltenden Verbesserungen der motorischen Funktionen entgegen dem natürlichen Verlauf der Erkrankung.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Spinraza® die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der SMA in Deutschland [99] als „*rechnerisch nachvollziehbar*“ bezeichnet und kommt zu dem Schluss, dass „*die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen*“ [100]. Die Biogen GmbH hat daher beschlossen die ursprüngliche Herleitung der Patientenzahlen [99] als Basis für die erneute Nutzenbewertung von Nusinersen zu übernehmen und durch ein Update der systematischen Literaturrecherche zu aktualisieren. Zudem sollen die folgenden Kritikpunkte des IQWiG [100] aufgenommen werden:

a) „*Die vom pU für die Prävalenz-Obergrenze der infantilen SMA herangezogene Studie von Thieme et al. [101] enthält eine Prävalenzrate aus dem Jahr 1987. Es ist fraglich, inwiefern diese Daten auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden können, da veränderte diagnostische Methoden, insbesondere molekulargenetische Untersuchungen, sowie veränderte Behandlungsmöglichkeiten einen Einfluss auf die Prävalenzrate haben können*.“

b) „*Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der vom pU ausgewiesenen Prävalenzrate für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ 2 und SMA Typ 3). In der zugrunde gelegten Studie von Norwood et al. aus dem Jahr 2009 (Erhebungsjahr 2007) [102] wurden 56 Patientinnen und Patienten mit einer SMA Typ 1 bis 3 identifiziert. Zusätzlich wiesen weitere 17 Patientinnen und Patienten keine Mutation des SMN1-Gens aus. Diese wurden allein aufgrund von klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen sowie nach dem Ausschlussprinzip anderer Diagnosen in die SMA Typ 3 eingeordnet. Der pU berücksichtigt diese 17 Patientinnen und Patienten nicht bei der Berechnung der Prävalenzrate. Unter Berücksichtigung dieser könnte sich nach eigenen Berechnungen eine höhere Prävalenzrate von 1,78 pro 100 000 Einwohner ergeben.*“

c) „*Zudem begründet der pU nicht, warum er für die Unsicherheit eine Spanne von ± 10 % verwendet.*“

d) „*Des Weiteren besteht Unsicherheit darüber, ob die Prävalenzrate für Patientinnen und Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn in der Studie von Norwood et al. [102] tatsächlich auch die Patientengruppe mit SMA Typ 4 enthält. Aus der Studie gehen keine eindeutigen Definitionen für die ausgewiesenen SMA Typen 1 bis 3 hervor. Die vom pU herangezogene Übersichtsarbeit von Arnold et al. aus dem Jahr 2015 [24] weist auf unterschiedliche Definitionen der SMA-Typen hin. In der Studie wird jedoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ 4 mit unter 5 % beziffert.*“

Das Update der systematischen Literaturrecherche ergab 7 neue Studien, die den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3-5) entsprechen.

Die Inzidenz-Daten der Studie von **Verhaart *et al.*, 2017** [103] beruhen auf Daten von Laboren für genetische Testungen. Hierzu wurde versucht, alle Labore innerhalb und außerhalb Europas, welche genetische Tests auf SMA durchführen, zu identifizieren und zu kontaktieren. Für Deutschland wurden im Rahmen dieser Studie 30 Laboratorien identifiziert, von denen 26 Daten zur Auswertung bereitstellten. Auf Grundlage dieser Daten wurde für Deutschland eine Inzidenz von 27,7 (nur das Jahr 2015) bzw. 25,5 (Mittel der Jahre 2011 – 2015) pro 100 000 Lebendgeburten berechnet. Für die insgesamt 18 europäischen Länder, für die Labordaten vorlagen, wurde eine Gesamtinzidenz von 11,9 (Mittel der Jahre 2011 – 2015) pro 100 000 Einwohner berechnet. Eine mögliche Erklärung der relativ hohen SMA-Inzidenz in Deutschland im Vergleich zum europäischen Durchschnitt könnte laut den Autoren der Studie die Tatsache sein, dass deutsche Labore angegeben haben, auch grenzübergreifend Testungen auf SMA durchzuführen. Daher sind in der angegebenen Inzidenz auch Fälle außerhalb Deutschlands enthalten.

Bei der epidemiologischen Studie in Kroatien von **Draušnik *et al*. (2019)** [104] handelt es sich um eine Auswertung von Daten aus 3 Patientenregistern und aus einer Datenbank einer Nichtregierungsorganisation. Die Daten umfassen Patienten, die aufgrund von SMA hospitalisiert, in ärztlicher Behandlung oder als körperlich behindert registriert waren sowie Mitglieder der Nichtregierungsorganisation. Um Doppelzählungen zu vermeiden wurde eine

neue Datenbank mit einzigartigen Identifikationsnummern aufgebaut. Für das Jahr 2016 wurde auf Basis von 392 SMA-Diagnosen eine Prävalenz von 9,3 pro 100 000 Einwohner in Kroatien berechnet. Die Studie berichtet eine ca. 10-fach höhere Prävalenz als andere nationale und internationale Studien (vgl. Tabelle 3-6). Diese Diskrepanz kann nicht nachvollzogen werden. Daher wird diese Studie zwar formal eingeschlossen und an dieser Stelle berichtet, jedoch nicht zur Herleitung von Patientenzahlen in Deutschland verwendet.

König *et al.* (2019) [105] untersucht in einer retrospektiven epidemiologischen Studie Daten von Patienten mit SMA in Deutschland, die zwischen 1995 und 2018 geboren wurden. Dazu wurden Daten von neuromuskulären Zentren, genetischen Laboren und Patientenregistern angefragt. Um doppelte (oder dreifache) Zählungen einzelner Patienten zu verhindern bzw. um Mehrfacheinträge zu entfernen, wurde ein System entwickelt, dass die Basisinformationen der jeweiligen Patienten in einen einzigartigen Hash-Code umwandelt. Insgesamt konnten 5 409 Datensätze ermittelt werden, die für 1 287 separate Patienten mit SMA (und 1 955 Patienten mit anderen Dystrophinopathien) stehen. Die höchste SMA-Inzidenz wurde für das Jahr 2014 mit 13,6 pro 100 000 Einwohner angegeben. Eine Berechnung des Durchschnittswertes über den Gesamtzeitraum ergab eine Inzidenz von 7,69 pro 100 000 Einwohner.

Die Publikationen von **Vill *et al.* (2019)** [19], **Czibere *et al.* (2020)** [106] und **Müller-Felber *et al.* (2020)** [107] beschreiben die Ergebnisse eines Pilotprojektes zum Neugeborenen-Screening in Deutschland (Vorgangsnummer 16125 der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer). Die einzelnen Publikationen beschreiben die Ergebnisse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten. Der derzeit aktuelle Datensatz ist in der Publikation Müller-Felber *et al.* enthalten und umfasst einen Zeitraum von Januar 2018 bis November 2019. In dieser Zeit wurden insgesamt 278 970 Kinder gescreent, von denen 38 positiv für eine homozygote SMN1-Deletion waren. Die Inzidenz beträgt demnach 13,62 pro 100 000 Lebendgeborener.

Die Studie von **Kekou *et al.* (2020)** [108] ist eine Analyse von Daten des einzigen Anbieters für genetische Untersuchungen für den öffentlichen Sektor in ganz Griechenland. Die Daten umfassen einen Zeitraum von 1995 bis 2018. Insgesamt wurden mindestens 200 positive Testungen auf SMA unter 2 437 348 Lebendgeburten in Griechenland berichtet. Dies entspricht einer Inzidenz von mindestens 8,2 pro 100 000 Lebendgeburten. Die Prävalenz wurde mit 1,5 pro 100 000 Einwohner angegeben.

Im Rahmen der Update-Recherche wurde zudem eine umfassende systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 identifiziert [109]. Darin wurden Publikationen bis zum 6. Dezember 2016 berücksichtigt. Der Erhebungszeitraum der eingeschlossenen Studien reicht zurück bis in das Jahr 1955. Bis auf die estländische Studie von **Vaidla *et al.*, 2006** [110] wurden alle bisher nicht zum Studienpool dieses Dossiers gehörenden Publikationen dieses Reviews vor dem Jahr 2000 publiziert oder stammen nicht aus Europa. Gemäß dem Kritikpunkt a) des IQWiG bezüglich älterer Studien wurden keine zusätzlichen Studien mit einem Publikationsdatum vor dem Jahr 2000 berücksichtigt. Bei der in der Übersichtsarbeit enthaltenen Studie von **Darin *et al.*** aus dem Jahr **2000** [111] ist unklar, ob die SMA-Diagnosen

auf molekulargenetischen Untersuchungen beruhen. Aufgrund dieser Unklarheit und dem Erhebungszeitraum vor dem Jahr 2000 in Verbindung mit Kritikpunkt a) des IQWiG wurde diese Studie nicht eingeschlossen. Die Studie von **Vaidla *et al.*, 2006** [110] hingegen wurde eingeschlossen und gibt eine Inzidenz von 11,6 (Gesamt) bzw. 6,9 (Typ 1) sowie eine Prävalenz von 0,15 (Typ 1) pro 100 000 Einwohnern in Estland an [109]. Die Prävalenz des SMA Typ 1 mit 0,15 ist zudem vergleichbar mit der Prävalenz von 0,17 von **Thieme *et al.*, 1993** (vgl. Kritikpunkt a)). Aufgrund der vergleichbaren Prävalenz der beiden Studien wird die Studie von **Thieme *et al.*, 1993** [101] weiterhin als einzige verfügbare Quelle für die Prävalenz von Patienten mit Typ 1 SMA in Deutschland verwendet.

Für die Studie von **Norwood *et al.*, 2009** [102] geht das IQWiG von 56 Patienten mit genetisch gesicherter SMA-Diagnose sowie weiteren 17 Patienten zusätzlich ohne Mutation des *SMN1*-Gens aus (vgl. Kritikpunkt b). Biogen interpretiert die Tabelle 2 der entsprechenden Publikation so, dass die 17 Patienten ohne Mutation bereits in den 56 Patienten enthalten sind. Laut Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Spinraza® jedoch nur die 5q-assoziierte SMA. Biogen ist daher der Ansicht, dass die 17 Patienten ohne Mutation des *SMN1*-Gens nicht bei der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt werden sollten und verwendet stattdessen weiterhin lediglich die 39 Patienten mit einer nachgewiesenen SMN1-Mutation.

Zudem existiert weiterhin Unsicherheit bezüglich der SMA Typ 4-Patienten (vgl. Kritikpunkt d)). Der Beginn der Erkrankung manifestiert sich nach dem Alter von 18 Jahren. Patienten leiden unter milder bis moderater Muskelschwäche, sind gehfähig und haben eine normale Lebenserwartung [34]. Es ist häufig nicht klar, ob diese Patienten in epidemiologischen Studien in den Typ 3-Patienten enthalten sind, da der Typ 4 in den meisten Publikationen keine Erwähnung findet. Laut Literatur und Beratungsgespräch mit dem G-BA ist der SMA Typ 4 sehr selten und wird mit einem Anteil von unter 1 % angegeben [24; 36]. Biogen wird daher in Ermangelung verlässlicher Daten zu der hergeleiteten Prävalenz für die SMA mit einem späteren Krankheitsbeginn eine Unsicherheit von + 1 % addieren und auf die bisher verwendete Unsicherheitsspanne von ± 10 % verzichten (vgl. Kritikpunkt c)).

Die Beschreibung des Vorgehens bei der ursprünglichen Herleitung der epidemiologischen Kennzahlen sowie der zugrundeliegenden systematischen Literaturrecherche ist in Modul 3 der ersten Nutzenbewertung von Spinraza® dargestellt [99]. Nachfolgend wird daher die aktualisierte Herleitung präsentiert.

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

Quelle	Land	Ausschlussgrund[a)]
Bibliografische Datenbankrecherche		
Tassie *et al.* (2013) [5]	Australien	A4

Quelle	Land	Ausschlussgrund[a)]
Verhaart *et al.* (2017) [103]	Global inklusive Deutschland und Europa	Eingeschlossen
Tehrani *et al.* (2018) [112]	Iran	A4
Draušnik *et al.* (2019) [104]	Kroatien	Eingeschlossen
König *et al.* (2019) [105]	Deutschland	Eingeschlossen
Okamoto *et al.* (2019) [113]	Japan	A4
Rose *et al.* (2019) [114]	Kanada	A4
Vill *et al.* (2019) [19]	Deutschland	Eingeschlossen
Czibere *et al.* (2020) [106]	Deutschland	Eingeschlossen
Kay *et al.* (2020) [115]	USA	A4
Kekou *et al.* (2020) [108]	Griechenland	Eingeschlossen
Müller-Felber *et al.* (2020) [107]	Deutschland	Eingeschlossen
Okamoto *et al.* (2020) [116]	Japan	A4
Hand- und Schneeballsuche		
Mostacciuolo *et al.* (1992) [117]	Italien	Eingeschlossen
Thieme *et al.* (1993) [101]	Deutschland	Eingeschlossen
Thieme *et al.* (1994) [118]	Deutschland	Eingeschlossen
Chung *et al.* (2003) [119]	China	A4
Ogino *et al.* (2004) [120]	-*	A2
Vaidla *et al.* (2006) [110]	Estland	Eingeschlossen
Arkblad *et al.* (2009) [1]	Schweden	Eingeschlossen
Norwood *et al.* (2009) [102]	England	Eingeschlossen
Jedrzejowska *et al.* (2010) [2]	Polen	Eingeschlossen
Prior *et al.* (2010) [3]	USA	A4

Quelle	Land	Ausschlussgrund[a)]
Shawky *et al.* (2011) [121]	Ägypten	A4
Sugarman *et al.* (2012) [4]	USA	A4
Orphanet Report November 2020 [122]	Europäische Länder	Eingeschlossen

* Meta-Analyse, welche mehrere Länder beinhaltet
[a)] Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen:
A1 Fokus auf eine andere Indikation als SMA
A2 Studie ist keine Primärerhebung
A3 Daten beruhen auf einem Carrier-Screening
A4 Studie enthält keine europäischen Daten

Die zusätzlich eingeschlossenen Studien von **Verhaart *et al.*** [103], **Draušnik *et al*. (2019)** [104], **König *et al.* (2019)** [105], **Vill *et al.* (2019)** [19], **Czibere *et al.* (2020)** [106] und **Müller-Felber *et al.* (2020)** [107], **Kekou *et al.* (2020)** [108] und **Vaidla *et al.*** [110] wurden anschließend in die Herleitung überführt und zudem die Unsicherheitsspanne für SMA mit späterem Krankheitsbeginn von ± 10 % zu + 1 % geändert:

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 Lebendgeborene (Geburts-prävalenz)	Inzidenz /100 000 von der Gesamt-population	Bezugsjahr/ Periode
Mostacciuolo *et al.* (1992) [117]	Italien (4 Provinzen in Venetien)	k. A.	Geburts-prävalenz[a)] 7,79 (Typ 1-3) 4,07 (Typ 1) 2,21 (Typ 2) 1,51 (Typ 3)	k. A.	1960 – 1983
Thieme *et al.* (1993) [101]	Deutschland (West-Thüringen)	Punktprävalenz **0,17 (Typ 1)**	**9,80 (Typ 1)**	k. A.	1974 – 1987 Prävalenz wurde am 31.12.1987 ermittelt
Thieme *et al.* (1994) [118]	Deutschland (West-Thüringen)	Punktprävalenz 1,62 (Typ 1b, 2 und 3)	10,62 (Typ 1b, 2 und 3)	k. A.	1974 – 1987 Prävalenz wurde am 31.12.1980 ermittelt

Quelle	**Land/ Region**	**Prävalenz /100 000 von der Gesamt-population**	**Inzidenz /100 000 Lebendgeborene (Geburts-prävalenz)**	**Inzidenz /100 000 von der Gesamt-population**	**Bezugsjahr/ Periode**
Vaidla *et al.* (2006) [110]	Estland	0,15 (Typ 1)	11,60 (alle Typen) 6,90 (Typ 1)		1994 – 2003
Arkblad *et al.* (2009) [1]	Schweden (West-Schwedische Gesundheits-region)	Punktprävalenz 3,20 (Typ 1-3, < 16 Jahre)	Kumulative Inzidenz[a)] 8,47 (Typ 1-3) **3,58 (Typ 1)** **2,07 (Typ 2)** **2,82 (Typ 3)**	k. A.	1980 – 2006
Norwood *et al.* (2009) [102]	England (nördliche Region)	Punktprävalenz 1,87 (Typ 1-3) **0,10 (Typ 1)** **0,57 (Typ 2)** **0,64 (Typ 3)**	k. A.	k. A.	Prävalenz wurde am 01.08.2007 ermittelt
Jedrzejowska *et al.* (2010) [2]	Polen	k. A.	10,26 (Typ 1-3) 7,05 (Typ 1) **1,23 (Typ 2)** **1,95 (Typ 3)**	k. A.	1998 –2005
Orphanet Report Januar 2020 [122]	Europäische Länder	k. A.	20,00 (alle Typen)	2,60 (Typ 1-4) 0,26 (Typ 1) 1,23 (Typ 2) 1,10 (Typ 3) 0,32 (Typ 4)	k. A.
Verhaart *et al.* (2017) [103]	Global inklusive Deutschland und Europa	k. A.	27,70 (alle Typen, nur das Jahr 2015) **25,50 (alle Typen Mittel der Jahre 2011 – 2015)**	k. A.	2011 – 2015
Draušnik *et al.* (2019) [104]	Kroatien	9,30 (alle Typen) - nicht berücksichtigt	k. A.	k. A.	2016
König *et al.* (2019) [105]	Deutschland	k. A.	7,69 (alle Typen)	k. A.	1995 – 2017
Vill *et al.* (2019) [19]	Deutschland	k. A.	13,29 (alle Typen)	k. A.	2018 – 2019

Quelle	Land/ Region	Prävalenz /100 000 von der Gesamt-population	Inzidenz /100 000 Lebendgeborene (Geburts-prävalenz)	Inzidenz /100 000 von der Gesamt-population	Bezugsjahr/ Periode
Czibere *et al.* (2020) [106]	Deutschland	k. A.	14,07 (alle Typen)	k. A.	2018 –
Kekou *et al.* (2020) [108]	Griechenland	**1,50 (alle Typen)**	8,20 (alle Typen)	k. A.	1995 – 2018
Müller-Felber *et al.* (2020) [107]	Deutschland	k. A.	13,62 (alle Typen)	k. A.	2018 – 2019
Resultierende Spannen (pro 100 000)		**Prävalenz**	**Inzidenz (Lebendgeborene)**		
Alle Typen		**1,31 – 1,50**	**6,76 – 25,5**		
Infantile SMA		**0,10 – 0,17**	**3,58 – 9,80**		
später SMA-Krankheitsbeginn		**1,21 – 1,22[b]**	**3,18 – 4,89**		

a) Zur einheitlichen Angabe von 2 Nachkommastellen wurden die Zahlen auf Grundlage der publizierten Daten neu berechnet.
b) 1,21 + 0,01 (1 %)
Die fett hervorgehobenen Zahlen markieren die Ober- bzw. Untergrenzen der 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 ergeben somit kein einheitliches Bild. 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 Größe 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 jeweils niedrigste und die höchste in Tabelle 3-6 aufgeführte ermittelte Prävalenzzahl für diese Patientengruppe verwendet. Die Studien von Thieme *et al.* [118] 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. Die Grenzen der Prävalenzspanne für infantile SMA wurden aus den Daten für Typ 1 von Norwood *et al.* (0,10) [102] und Thieme *et al.* (0,17) [101] gebildet. Die Studie von Vaidla *et al.* [110] ist nicht relevant, da die ermittelte Prävalenz der infantilen SMA von 0,15 innerhalb der Spanne liegt. 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 2: 0,57, Typ 3: 0,64) [102] 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 bezüglich der Patienten mit SMA Typ 4 zu berücksichtigen, wurde eine Unsicherheitsspanne von + 1 % verwendet, die dem maximalen Anteil dieser Patienten an der Gesamtheit der SMA entspricht [24; 36]. Somit ergibt sich eine endgültige Spanne für die Prävalenz der SMA mit späterem Krankheitsbeginn von 1,21 – 1,22.

Die Herleitung der **Gesamtspanne der SMA-Prävalenz** unabhängig vom Krankheitsbeginn berücksichtigt auch Studien, die keine Unterteilung in Typen vornimmt. Die Untergrenze ergibt sich aus einer Addition der Daten von Norwood *et al.* [102] für die infantile SMA (0,10) und die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (1,21). Die Obergrenze ergibt sich aus der Studie von Kekou *et al.* (2020) [108] mit einer Prävalenz von 1,5. Es ergibt sich eine Prävalenzspanne von 1,32 – 1,5 für die gesamte SMA.

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 herangezogen (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 1: 3,58) [1] und für die obere Grenze die Daten von Thieme *et al.* (Typ 1: 9,80) [101] 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 2: 1,23 und Typ 3: 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 2: 2,07 und Typ 3: 2,82) [1] addiert. Es ergibt sich eine endgültige Inzidenzspanne von 3,18 – 4,89 für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn. Da Patienten mit SMA Typ 4 trotz normaler Lebenserwartung weniger als 1 % der prävalenten SMA-Patienten ausmachen [24; 36], ist davon auszugehen, dass der Anteil inzidenter Typ 4-Patienten vernachlässigbar gering (vgl. auch mit Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10) und in der hier berechneten Spanne enthalten ist.

Die Ermittlung der **Gesamtspanne der SMA-Inzidenz** beruht für die Untergrenze auf einer Addition der Untergrenzen der infantilen SMA (3,58) und der SMA mit späterem Krankheitsbeginn (3,18). Die Obergrenze von 25,5 stammt aus der Publikation von Verhaart *et al.* (2017) [103] und entspricht dem Mittel der Daten von 2011 bis 2015. Die Gesamtspanne der SMA-Inzidenz beträgt demnach 6,76 – 25,5.

Die von Mostacciuolo *et al.* [117] 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 [122] 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 1 als für Typ 2 und 3 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.

Verteilung der SMA-Typen

Zusätzlich wurde im Rahmen des epidemiologischen Updates ein besonderes Augenmerk auf die Verteilung der verschiedenen SMA-Typen sowohl bei der Geburt (inzidente Typenverteilung) als auch in der Bevölkerung (prävalente Typenverteilung) gelegt. Ausgangslage waren die bisher durchgeführten systematischen Recherchen zur Epidemiologie der SMA sowie die Referenzlisten vorhandener Publikationen. Insgesamt wurden fünf Studien zur Typenverteilung identifiziert, die sowohl aktuell (Publikationsdatum ab dem Jahr 2000) als auch geografisch passend (Europa, Nordamerika oder global) waren. Zudem wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen es unzweifelhaft war, ob es sich bei den präsentierten Daten um prävalente oder inzidente SMA-Fälle handelt. Diese Unterscheidung ist bei der SMA von besonderer Bedeutung, da Patienten mit SMA Typ 1 bereits in den ersten Lebensjahren versterben, wohingegen Patienten mit SMA Typ 3 eine annährend normale Lebenserwartung haben. Dadurch kommt es zu einem relativ hohen Anteil von Typ 3-Patienten in der Bevölkerung, obwohl mehr Typ 1- als Typ 3-Patienten geboren werden. Nachfolgend werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien dargestellt:

Tabelle 3-7: Eingeschlossene Studien zur prävalenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie

Author	**Jahr (Datenerhebung)**	**Land**	**Population**	**Typ 1**	**Typ 2**	**Typ 3**	**Typ 4**	**Quelle**
Verhaart *et al.* (2017) [103]	2011-2015	Global (59 % Europa)	6 559	16 %	48 %	37 %	k. A.	CTSR Datenbank

Author	**Jahr (Datenerhebung)**	**Land**	**Population**	**Typ 1**	**Typ 2**	**Typ 3**	**Typ 4**	**Quelle**
Verhaart *et al.* (2017) [103]	2011-2015	Global (66 % Europa)	4 526	18 %	45 %	32 %	k. A.	GPR Datenbank
Norwood *et al.* (2009) [102]	2007	(Nord-) England	39	8 %	44 %	49 %	k. A.	lokale lebende Patienten
CTSR: Care and Trial Site Registry; GPR: Global SMA Patient Registry								

Die Studie von Norwood *et al.* [102] wurde bereits für die Herleitung der Patientenzahlen verwendet und ist an dieser Stelle der Vollständigkeit halber aufgeführt. Im Vergleich zu den beiden großen Registern mit insgesamt mehr als 11 000 Patienten sind die 39 Patienten der Norwood-Studie jedoch zu vernachlässigen. Daher werden für die nachfolgende Spanne der prävalenten Typenverteilung nur die Daten der Register aus der Verhaart-Studie [103] berücksichtigt:

Tabelle 3-8: Spanne der prävalenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie

	Typ 1	**Typ 2**	**Typ 3**
Spanne	16 – 18 %	45 – 48 %	32 – 37 %

In Tabelle 3-9 werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur inzidenten Typenverteilung zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien zur inzidenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie

Author	**Jahr (Datenerhebung)**	**Land**	**Population**	**Typ 1**	**Typ 2**	**Typ 3**	**Typ 4**	**Quelle**
Alías *et al.* (2009) [123]	keine Angaben	Spanien	745	49 %	30%	21 %	in Typ 3	eigene Daten

Author	**Jahr (Datenerhebung)**	**Land**	**Population**	**Typ 1**	**Typ 2**	**Typ 3**	**Typ 4**	**Quelle**
Belter *et al.* (2018) [124]	2010-2016	USA	1 966	52 %	32 %	16 %	Sehr selten	Datenbank (Selbsteintragung)

Aus den Studien von Alías *et al.* und Belter *et al.* ergibt sich folgende Spanne für die inzidente Typenverteilung:

Tabelle 3-10: Spanne der inzidenten Typenverteilung der spinalen Muskelatrophie

	Typ 1	**Typ 2**	**Typ 3**
Spanne	49 – 52 %	30 – 32 %	16 – 21 %

Ein Vergleich der in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10 dargestellten Spannen bestätigen die bereits geäußerte Vermutung, dass im Vergleich zu Typ 3 zwar mehr Patienten mit SMA Typ 1 geboren werden, bedingt durch die hohe Mortalität des Typs 1 jedoch mehr Typ 3-Patienten in der Bevölkerung zu finden sind. Durch die Einführung der ersten krankheitsmodifizierenden Therapie für SMA – Spinraza® – und dem damit verbundenen Überlebensvorteil von Typ 1-Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz dieses Typs und damit auch dessen Anteil an der Verteilung der verschiedenen Typen im Laufe der nächsten Jahre steigt.

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 die 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 Inzidenz in den nächsten Jahren nicht zu erwarten.

Spinraza® ist mit Markteinführung im Juli 2017 die erste krankheitsmodifizierende Therapie für SMA. Vor der Markteinführung von Spinraza® verstarben insbesondere Patienten mit infantiler SMA innerhalb der ersten Lebensjahre mit einem medianen Überleben von zwei Jahren. Onasemnogene abeparvovec ist erst seit dem 18.05.2020 zugelassen und wird demnach

in die Prävalenzableitungen nicht mit einbezogen. Es ist daher davon auszugehen, dass sich die Prävalenz, insbesondere der infantilen SMA, seit 2017 nicht mehr in einem Steady State befindet, sondern nun jedes Jahr um diejenigen Patienten steigt, die erfolgreich mit Spinraza® behandelt werden. Für die nachfolgende Herleitung wird von einer langfristigen Überlebensrate der inzidenten Patienten mit infantiler SMA von 84 % ausgegangen (vgl. hierzu Modul 4 Studie ENDEAR), die sich im darauffolgenden Jahr in der prävalenten Population zeigen. Für Patienten mit späterem Krankheitsbeginn ist langfristig ebenfalls mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen, jedoch nicht innerhalb der nächsten 5 Jahre, da die Lebenserwartung dieser Patienten im Median mehr als 25 Jahre beträgt [24]. In den nächsten 20 – 30 Jahren könnte auch die Inzidenz der SMA steigen, wenn homozygote SMA Patienten ihrerseits Nachwuchs zeugen. In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-11, Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13) wird die zu erwartende Änderung der Erkrankten und Neuerkrankten der SMA dargestellt. Die Angaben zur Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland von 2019 bis 2025 stammen aus der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018, wobei die Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“ verwendet wurde [125]. Die Angaben zur Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland von 2017 und 2018 stammen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [126]. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der SMA stammen aus Tabelle 3-6.

In Tabelle 3-11 wird zunächst die Zunahme der Prävalenz der infantilen SMA vom Zeitpunkt der Markeinführung von Spinraza® im Jahr 2017 bis zu dem hier vorliegenden Nutzenbewertungsdossier mit der Annahme einer 84 %igen Überlebensrate bei konstanter Inzidenz dargestellt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich 84 % der inzidenten Fälle mit infantiler SMA im Folgejahr zur prävalenten Population addieren. Anschließend wird in Tabelle 3-12 (infantile SMA) und Tabelle 3-13 (SMA mit späterem Krankheitsbeginn) die Veränderungen der Inzidenz sowie der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren präsentiert.

Tabelle 3-11: Zunahme der Prävalenz der infantilen SMA seit der Markeinführung von Spinraza®

	2017	**2018**	**2019**	**2020**
Bevölkerung in Deutschland	82 792 351	83 019 213	83 198 000	83 347 000
Lebendgeborene*	745 131	747 173	748 782	750 123
Prävalenz infantile SMA (pro 100 000)	**0,10 – 0,17**	**0,13 – 0,25**	**0,16 – 0,32**	**0,18 – 0,40**
Patienten mit infantiler SMA in Deutschland	83 – 141	107 – 205	130 – 268	153 – 332

	2017	2018	2019	2020
Inzidenz infantile SMA (pro 100 000)	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**
Neuerkrankte Patienten mit infantiler SMA in Deutschland	27 – 74	27 – 74	27 – 74	27 – 74
* 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. Alle Patientenzahlen wurden auf eine volle Zahl aufgerundet.				

Wie in Tabelle 3-11 dargestellt, ist die Prävalenz der infantilen SMA seit der Markeinführung der krankheitsmodifizierenden Therapie Spinraza® im Jahr 2017 von 0,10 – 0,17 rechnerisch auf 0,18 – 0,40 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2020 gestiegen. Dies entspricht 153 – 332 Patienten (83 – 141 Patienten in 2017), die in den Abschnitt 3.2.4 überführt werden.

Tabelle 3-12: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten mit infantiler SMA in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Bevölkerung in Deutschland	83 347 000	83 458 000	83 529 000	83 558 000	83 546 000	83 492 000
Lebendgeborene*	750 123	751 122	751 761	752 022	751 914	751 428
Prävalenz infantile SMA (pro 100 000)	**0,18 – 0,40**	**0,21 – 0,47**	**0,24 – 0,55**	**0,27 – 0,62**	**0,29 – 0,70**	**0,32 – 0,78**
Patienten mit infantiler SMA in Deutschland	153 – 332	176 – 395	199 – 459	222 – 522	245 – 585	268 – 648
Inzidenz infantile SMA (pro 100 000)	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**	**3,58 – 9,80**
Neuerkrankte Patienten mit infantiler SMA in Deutschland	27 – 74	27 – 74	27 – 74	27 – 74	27 – 74	27 – 74
* Der Anteil der Lebendgeborenen an der Gesamtbevölkerung betrug 0,90 % im Jahr 2015. Die Vorausberechnung der Lebendgeborenen erfolgt auf Basis der Annahme, dass dieser Anteil konstant bleibt.						

Tabelle 3-13: Erwartete Änderungen hinsichtlich Erkrankten und Neuerkrankten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2020	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**
Bevölkerung in Deutschland	83 347 000	83 458 000	83 529 000	83 558 000	83 546 000	83 492 000
Lebendgeborene*	750 123	751 122	751 761	752 022	751 914	751 428
Prävalenz SMA mit späterem Krankheitsbeginn (pro 100 000)	**1,21 – 1,22**	**1,21 – 1,22**	**1,21 – 1,22**	**1,21 – 1,22**	**1,21 – 1,22**	**1,21 – 1,22**
Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland	1 009 – 1 017	1 010 – 1 019	1 011 – 1 020	1 012 – 1 020	1 011 – 1 020	1 011 – 1 019
Inzidenz SMA mit späterem Krankheitsbeginn (pro 100 000)	**3,18 – 4,89**	**3,18 – 4,89**	**3,18 – 4,89**	**3,18 – 4,89**	**3,18 – 4,89**	**3,18 – 4,89**
Neuerkrankte Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland	24 – 37	24 – 37	24 – 37	24 – 37	24 – 37	24 – 37
* Der Anteil der Lebendgeborenen an der Gesamtbevölkerung betrug 0,90 % im Jahr 2015. Die Vorausberechnung der Lebendgeborenen 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 3-14 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-14: 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)**
Infantile SMA		
Nusinersen (Spinraza®)	153 – 332	135 – 292
Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn		
Nusinersen (Spinraza®)	1 009 – 1 017	887 – 894

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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) [127] bilden die zuvor beschriebenen systematischen Literaturrecherchen mit anschließender Handsuche nach dem Schneeballsystem (vgl. Tabelle 3-5). Es ergibt sich für die infantile SMA unter Berücksichtigung des Überlebensvorteils durch die Markteinführung von Spinraza® eine Prävalenzspanne von 0,18 – 0,40 (siehe Tabelle 3-11, Spalte 2020) und für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn von 1,21 – 1,22 (siehe Tabelle 3-6). Basierend auf der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [125] beträgt die Bevölkerungszahl in Deutschland 83 347 000 Personen im Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-11, Spalte 2020). Im September 2020 waren in Deutschland 73 265 053 Personen gesetzlich krankenversichert [128]. Dies entspricht einem Anteil von 87,9 %. Auf dieser Basis berechnen sich unter Verwendung der oben angegebenen Prävalenzspannen 135 – 292 GKV-versicherte Patienten mit infantiler SMA und 887 – 894 GKV-versicherte Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn in Deutschland.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie Infantile SMA	Erheblich	135 – 292
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	Beträchtlich	887 – 894

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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: 135 – 292 Patienten; Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn: 887 – 894 Patienten). Für das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Population der Patienten mit infantiler SMA „Erheblich“ und für die Population der Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn „Beträchtlich“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung des Zusatznutzens findet sich in den Modulen 4A.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 10.09.20120 wurde ein Update der systematischen Literaturrecherche der initialen Nutzenbewertung von Spinraza® [99] in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt (Tabelle 3-16). Die Treffer wurden in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote X8 überführt und anhand von Titel und Abstract auf Relevanz geprüft. Potenziell relevante Treffer wurden im Volltext gesichtet. Das Update der systematischen Recherche lieferte 7 relevante Publikationen [19; 103-108]. Anschließend wurden die Referenzlisten von SMA-assoziierten Publikationen – insbesondere von der systematischen Übersichtsarbeit von Verhaart *et al.* [109] – per Handsuche nach dem Schneeballsystem nach älteren epidemiologischen Studien zur SMA durchsucht. Diese Handsuche lieferte eine weitere relevante Studie [110].

Tabelle 3-16: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	10.09.2020	
Zeitsegment	Publiziert seit dem 22.05.2017	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	"Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]	5104
#2	"Spinal muscular atrophy"[tiab]	5047
#3	SMA[tiab]	21827
#4	"Werdnig-Hoffmann"[tiab]	328
#5	"Kugelberg-Welander"[tiab]	208
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	26255
#7	(((((Epidemiology[Mesh]) OR epidemiolog*[tiab]) OR prevalen*[tiab]) OR inciden*[tiab]) OR regist*[tiab]) OR cohort-stud*[tiab]	2315969
#8	#6 AND #7	1375
#9	#8 from 2017/5/22 - 3000/12/12	431

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

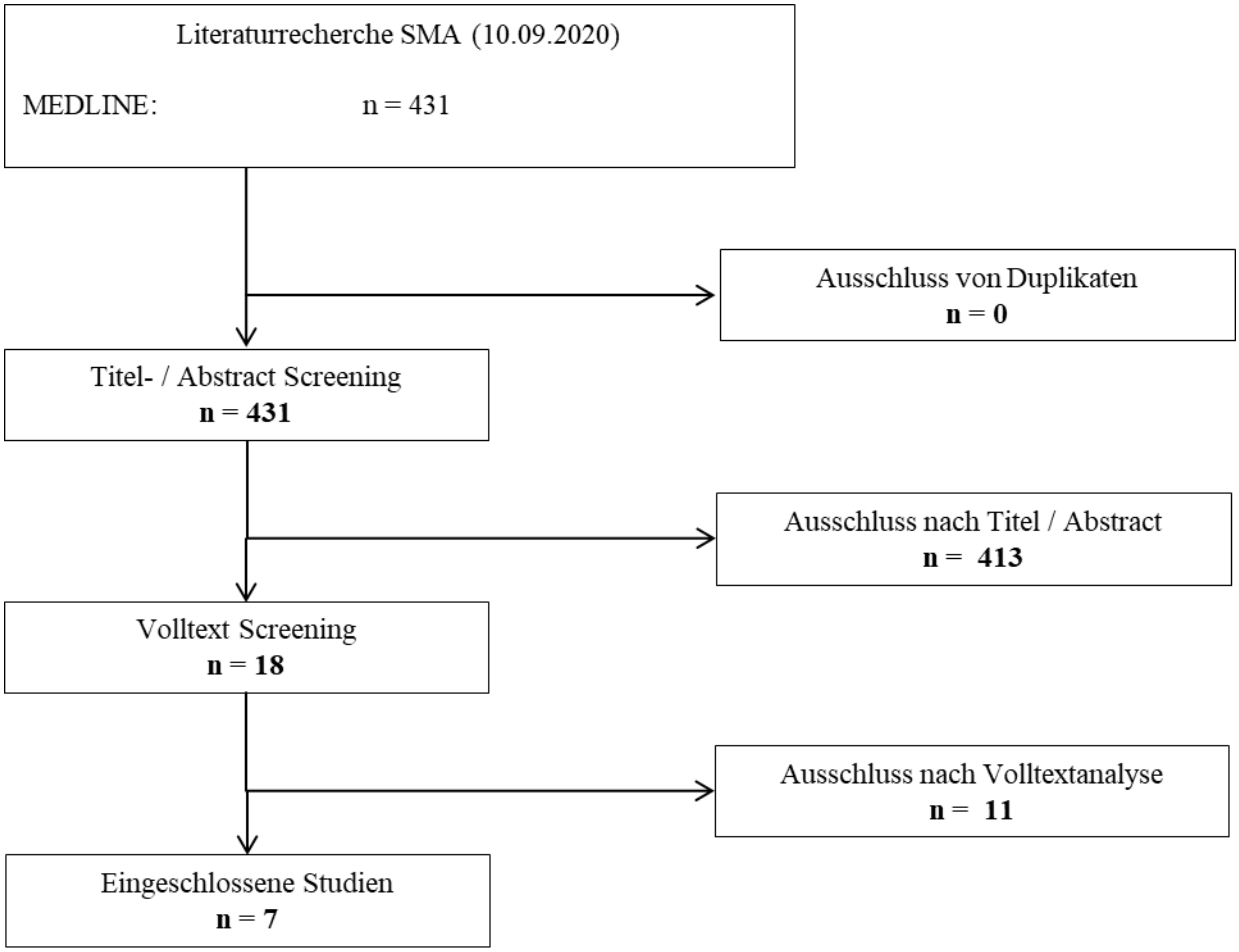

Abbildung 3-3: Flussdiagramm des Updates der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der SMA

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., Zagozdzon, 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., Rohlfs, E. M., Flynn, K., Hendrickson, B. C., Scholl, T., Sirko-Osadsa, 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 15.03.2019].

9. 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.

10. Darras, B. T. & De Vivo, D. C. 2018. Precious SMA natural history data: A benchmark to measure future treatment successes. *Neurology*, 91**,** 337-9.

11. Tizzano, E. F. & Finkel, R. S. 2017. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscular disorders : NMD,* 27**,** 883-9.

12. Talbot, K. & Tizzano, E. F. 2017. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene therapy,* 24**,** 529-33.

13. Biogen 2016. New Data Presented at World Muscle Society Congress Support Potential Benefit of Investigational Treatment Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy.

14. Schara, U. & Schrank, B. 2015. Autosomal-rezessive proximale spinale Muskelatrophien. *Klinik und Transition neuromuskulärer Erkrankungen: Neuropädiatrie trifft Neurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

15. Fallini, C., Bassell, G. J. & Rossoll, W. 2012. Spinal muscular atrophy: the role of SMN in axonal mRNA regulation. *Brain research,* 1462**,** 81-92.

16. 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.

17. Schorling, D. C., Becker, J., Pechmann, A., Langer, T., Wirth, B. & Kirschner, J. 2019. Discrepancy in redetermination of SMN2 copy numbers in children with SMA. *Neurology,* 93**,** 267-9.

18. Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M. J. & Mendoza-Ferreira, N. 2020. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annual Review of Genomics and Human Genetics,* 21.

19. Vill, K., Kölbel, H., Schwartz, O., Blaschek, A., Olgemöller, B., Harms, E., Burggraf, S., Röschinger, W., Durner, J., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., Schara, U., Jensen, B., Becker, M., Hohenfellner, K. & Müller-Felber, W. 2019. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *Journal of neuromuscular diseases,* 6**,** 503-15.

20. Petit, F., Cuisset, J. M., Rouaix-Emery, N., Cancés, C., Sablonnière, B., Bieth, E., Moerman, A., Sukno, S., Hardy, N. & Holder-Espinasse, M. 2011. Insights into genotype–phenotype correlations in spinal muscular atrophy: A retrospective study of 103 patients. *Muscle & nerve,* 43**,** 26-30.

21. Messina, S. & Sframeli, M. 2020. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *Journal of clinical medicine,* 9.

22. Cuscó, I., Barceló, M., Rojas–García, R., Illa, I., Gamez, J., Cervera, C., Pou, A., Izquierdo, G., Baiget, M. & Tizzano, E. 2006. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *Journal of neurology,* 253**,** 21-5.

23. Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., Haberlova, J., Kostera-Pruszczyk, A., Mercuri, E., van der Pol, W. L., Quijano-Roy, S., Sejersen, T., Tizzano, E. F., Ziegler, A., Servais, L. & Muntoni, F. 2020. European ad-hoc consensus statement on gene

replacement therapy for spinal muscular atrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society,* 28**,** 38-43.

24. 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.

25. 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*.

26. 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].

27. 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.

28. Cuisset, J. M. & Estournet, B. 2012. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue neurologique,* 168**,** 902-9.

29. 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].

30. 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.

31. 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.

32. Munsat, T. L. & Davies, K. E. 1992. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular disorders : NMD,* 2**,** 423-8.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-157 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelathrophie vom 13.08.2020.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschussesüber die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) bei der Anwendung von Onasemnogene Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie.

38. Markowitz, J. A., Singh, P. & Darras, B. T. 2012. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatric neurology,* 46**,** 1-12.

39. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. 2012. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet. Neurology,* 11**,** 443-52.

40. 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.

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. Gregoretti, 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. 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.

56. 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.

57. 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.

58. Haaker, G. & Fujak, A. 2013. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *The application of clinical genetics,* 6**,** 113-20.

59. 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.

60. 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.

61. Messina, S., Pane, M., De Rose, P., Vasta, I., Sorleti, 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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].

67. 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.

68. 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.

69. Maitre, N. L., Chorna, O., Romeo, D. M. & Guzzetta, A. 2016. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a High-Risk Infant Follow-Up Program. *Pediatric neurology,* 65**,** 31-8.

70. 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.

71. Bishop, K. M., Montes, J. & Finkel, R. S. 2017. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.*

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. Bartels, B., Montes, J., van der Pol, W. L. & de Groot, J. F. 2019. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

78. 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.

79. 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*.

80. Mazzone, E., Vasco, G., Sormani, M. P., Torrente, Y., Berardinelli, A., Messina, S., D'Amico, A., Doglio, L., Politano, L., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Bonfiglio, S., Zucchini, E., De Sanctis, R., Scutifero, M., Bianco, F., Rossi, F., Motta, M. C., Sacco, A., Donati, M. A., Mongini, T., Pini, A., Battini, R., Pegoraro, E., Pane, M., Gasperini, S., Previtali, S., Napolitano, S., Martinelli, D., Bruno, C., Vita, G., Comi, G., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology,* 77**,** 250-6.

81. Wokke, J. H., Escolar, D. M., Pestronk, A., Jaffe, K. M., Carter, G. T., van den Berg, L. H., Florence, J. M., Mayhew, J., Skrinar, A., Corzo, D. & Laforet, P. 2008. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve,* 38**,** 1236-45.

82. Dunaway Young, S., Montes, J., Kramer, S. S., Marra, J., Salazar, R., Cruz, R., Chiriboga, C. A., Garber, C. E. & De Vivo, D. C. 2016. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve,* 54**,** 836-42.

83. Montes, J., McDermott, M. P., Martens, W. B., Dunaway, S., Glanzman, A. M., Riley, S., Quigley, J., Montgomery, M. J., Sproule, D., Tawil, R., Chung, W. K., Darras, B. T., De Vivo, D. C., Kaufmann, P. & Finkel, R. S. 2010. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology,* 74**,** 833-8.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde 2009. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Prophylaxe - Zusammenfassung der österreichischen Empfehlungen. *Pädiatrie&Pädologie***,** 38-9.

92. Biogen 2016. 2.5. clinical overview.

93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nusinersen.

94. 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.

95. 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.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Neugeborenenscreening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie, Abschlussbericht: 27.02.2020.

97. 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*.

98. Meyer, T., Spittel, S., Uzelac, Z., Hagenacker, T., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Weiler, M., Steinbach, R., Weyen, U., Koch, J.-C., Kettemann, D., Norden, J., Dorst, J., Ludolph, A. C., Stolte, B., Osmanovic, A., Petri, S., Rödiger, A., Grosskreutz, J., Griep, R., Gaudlitz, M., Walter, B., Münch, C. & Maier, A. 2020. Behandlungsziele und Therapiezufriedenheit von SMA-Patienten mit Nusinersen-Behandlung – Ergebnisse einer multi-zentrischen Kohortenstudie.

99. Biogen GmbH 2017. 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.

100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. Nusinersen (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V.

101. 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.

102. 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.

103. Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Leary, R., McMacken, G., Konig, K., Kirschner, J., Jones, C. C., Cook, S. F. & Lochmuller, H. 2017. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of neurology,* 264**,** 1465-73.

104. Draušnik, Ž., Cerovečki, I., Štefančić, V., Mihel, S., Stevanović, R., Barišić, N., Matković, H., Melša, M., Mirić, M., Pjevač, N. & Benjak, T. 2019. The prevalence of muscular dystrophy and spinal muscular atrophy in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croatian medical journal,* 60**,** 488-93.

105. König, K., Pechmann, A., Thiele, S., Walter, M. C., Schorling, D., Tassoni, A., Lochmüller, H., Müller-Reible, C. & Kirschner, J. 2019. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet journal of rare diseases,* 14**,** 152.

106. Czibere, L., Burggraf, S., Fleige, T., Glück, B., Keitel, L. M., Landt, O., Durner, J., Röschinger, W., Hohenfellner, K., Wirth, B., Müller-Felber, W., Vill, K. & Becker, M. 2020. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. *European journal of human genetics : EJHG,* 28**,** 23-30.

107. Müller-Felber, W., Vill, K., Schwartz, O., Gläser, D., Nennstiel, U., Wirth, B., Burggraf, S., Röschinger, W., Becker, M., Durner, J., Eggermann, K., Müller, C., Hannibal, I.,

Olgemöller, B., Schara, U., Blaschek, A. & Kölbel, H. 2020. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? *Journal of neuromuscular diseases,* 7**,** 109-17.

108. Kekou, K., Svingou, M., Sofocleous, C., Mourtzi, N., Nitsa, E., Konstantinidis, G., Youroukos, S., Skiadas, K., Katsalouli, M., Pons, R., Papavasiliou, A., Kotsalis, C., Pavlou, E., Evangeliou, A., Katsarou, E., Voudris, K., Dinopoulos, A., Vorgia, P., Niotakis, G., Diamantopoulos, N., Nakou, I., Koute, V., Vartzelis, G., Papadimas, G. K., Papadopoulos, C., Tsivgoulis, G. & Traeger-Synodinos, J. 2020. Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years. *Journal of neuromuscular diseases,* 7**,** 247-56.

109. Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F. & Lochmuller, H. 2017. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases,* 12**,** 124.

110. Vaidla, E., Talvik, I., Kulla, A., Kahre, T., Hamarik, M., Napa, A., Metsvaht, T., Piirsoo, A. & Talvik, T. 2006. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology,* 27**,** 164-8.

111. Darin, N. & Tulinius, M. 2000. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscular disorders : NMD,* 10**,** 1-9.

112. Tehrani, K. H. N., Hajiloo, M., Asadollahi, E. & Lagini, F. P. 2018. Prevalence of muscular dystrophy in patients with muscular disorders in Tehran, Iran. *European journal of translational myology,* 28**,** 7380.

113. Okamoto, K., Fukuda, M., Saito, I., Urate, R., Maniwa, S., Usui, D., Motoki, T., Jogamoto, T., Aibara, K., Hosokawa, T., Konishi, Y., Arakawa, R., Mori, K., Ishii, E., Saito, K. & Nishio, H. 2019. Incidence of infantile spinal muscular atrophy on Shikoku Island of Japan. *Brain & development,* 41**,** 36-42.

114. Rose, L., McKim, D., Leasa, D., Nonoyama, M., Tandon, A., Bai, Y. Q., Amin, R., Katz, S., Goldstein, R. & Gershon, A. 2019. Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). *PloS one,* 14**,** e0210574.

115. Kay, D. M., Stevens, C. F., Parker, A., Saavedra-Matiz, C. A., Sack, V., Chung, W. K., Chiriboga, C. A., Engelstad, K., Laureta, E., Farooq, O., Ciafaloni, E., Lee, B. H., Malek, S., Treidler, S., Anziska, Y., Delfiner, L., Sakonju, A. & Caggana, M. 2020. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics,* 22**,** 1296-302.

116. Okamoto, K., Motoki, T., Saito, I., Urate, R., Aibara, K., Jogamoto, T., Fukuda, M., Wakamoto, H., Maniwa, S., Kondo, Y., Toda, Y., Goji, A., Mori, T., Soga, T., Konishi, Y., Nagai, S., Takami, Y., Tokorodani, C., Nishiuchi, R., Usui, D., Ando, R., Tada, S.,

Yamanishi, Y., Nagai, M., Arakawa, R., Saito, K., Nishio, H., Ishii, E. & Eguchi, M. 2020. Survey of patients with spinal muscular atrophy on the island of Shikoku, Japan. *Brain & development,* 42**,** 594-602.

117. Mostacciuolo, 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.

118. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. Orphanet 2020. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data - Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)

123. Alias, L., Bernal, S., Fuentes-Prior, P., Barcelo, M. J., Also, E., Martinez-Hernandez, R., Rodriguez-Alvarez, F. J., Martin, Y., Aller, E., Grau, E., Pecina, A., Antinolo, G., Galan, E., Rosa, A. L., Fernandez-Burriel, M., Borrego, S., Millan, J. M., Hernandez-Chico, C., Baiget, M. & Tizzano, E. F. 2009. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Human genetics,* 125**,** 29-39.

124. Belter, L., Cook, S. F., Crawford, T. O., Jarecki, J., Jones, C. C., Kissel, J. T., Schroth, M. & Hobby, K. 2018. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *Journal of neuromuscular diseases,* 5**,** 167-76.

125. Statistische Bundesamt 2020. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)* [Online]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreadcrumb.

126. Statistische Bundesamt 2020. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes* [Online]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1601466048306&code=12411#abreadcrumb.

127. Biogen 2020. Berechnungen im Abschnitt 3.2.3 - 3.2.5.

128. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung - GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand 2020 Monatswerte Januar bis September 2020* [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-17 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 3-17: 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®)	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
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter 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-assoziierter spinaler Muskelatrophie	365	Patienten-individuell	Patientenindividuell

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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 Behandlungsjahr 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 3-20 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Nusinersen (Spinraza®)	90.142,66 €*	84.860,26 €* (1,77 €[1]; 5.280,63 €[2])
Best Supportive Care	Patientenindividuell	Patientenindividuell

* Nusinersen wird nur stationär verabreicht. Die ambulanten Kosten fallen in dieser Form nicht an.

[1] Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V

[2] Herstellerrabatt nach §130a, Abs. 1 SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 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 90.142,66 € (inkl. 16 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag: 1,77 € und Herstellerrabatt: 5.280,63 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 84.860,26 € 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 2018, 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 3.2.2 beschrieben häufig bei Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie durchgeführt werden. Die Kosten wurden anhand des stationären Abrechnungssystems [7] ermittelt. Die Ableitung der Kosten bei Hilfsmitteln erfolgte anhand von standardisierten Bewertungssätzen, 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 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 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 3-21: 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-assoziierter 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 - assoziierter spinaler Muskelatrophie	k. A.	k. A.	k. A.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21unter 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)) 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 intrathekaler 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 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Verabreichung der intrathekalen Bolusinjektion Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert.	Keine berechenbare Gebührenordnungsposition gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2020 Einsatz vorwiegend an spezialisierten Zentren (stationär)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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.

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 3-23: 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**
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Lumbalpunktion	Keine berechenbare Gebührenordnungsposition gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 202019 Einsatz vorwiegend an spezialisierten Zentren (stationär)
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn	Lumbalpunktion	Keine berechenbare Gebührenordnungsposition gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 202019 Einsatz vorwiegend an spezialisierten Zentren (stationär)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro**
Nusinersen (Spinraza®)	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*	Keine berechenbare Gebühren-ordnungs-position gemäß dem Einheitlichen Bewertungs-maßstab 202019 Einsatz vorwiegend an spezialisierten Zentren (stationär)		Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*
	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA Krankheits-beginn	Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*	Keine berechenbare Gebühren-ordnungs-position gemäß dem Einheitlichen Bewertungs-maßstab 202019 Einsatz vorwiegend an spezialisierten Zentren (stationär)		Jahr 1: 509.161,56 €* ab Jahr 2: 254.580,78 €*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro**
Best Supportive Care	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit infantiler SMA	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
	Patienten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie - Patienten mit späterem SMA Krankheitsbeginn	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
* Nusinersen wird nur stationär verabreicht. Die ambulanten Kosten fallen in dieser Form nicht an.					

Nusinersen

Aus dem Therapieschema für Nusinersen mit einer Aufsättigung im 1. Jahr ergeben sich unterschiedliche Jahrestherapiekosten pro Patient im 1. Jahr (509.161,56 €) und ab dem 2. Jahr (254.580,78 €) [8]. Da die Lumbalpunktion zur Verabreichung der Medikation derzeit keine abrechenbare Gebührenordnungsposition ist, entsprechen die Arzneimittekosten auch den Gesamtkosten.

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 3-25 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 3-25: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei SMA (pro Patient)

	Infantile SMA		**SMA mit späterem Krankheitsbeginn**	
	Min.	Max.	Min.	Max.
Heilmittel	6.030,32 €	38.530,78 €	6.030,32 €	38.530,78 €
Ernährungsumstellung	75,00 €	165,00 €	75,00 €	165,00 €
Operative Maßnahmen Ateminsuffizienz	1.280,54 €	30.966,77 €	1.280,54 €	30.966,77 €
Operative Maßnahmen Bewegungsapparat	2.155,47 €	21.630,72 €	2.155,47 €	21.630,72 €
Hilfsmittel	610,96 €	15.274,01 €	610,96 €	15.274,01 €
Summe	10.152,29 €	106.567,28 €	10.152,29 €	106.567,28 €

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 [9].

Tabelle 3-26: Krankheitskosten von SMA in Deutschland zu Lasten der GKV nach Klug *et al.* [9]

	Infantile SMA	**SMA mit späterem Krankheitsbeginn**	
	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Direkte medizinische Kosten	**53.707 €**	**15.305 €**	**9.125 €**
Direkte nicht-medizinische Kosten	**41.702 €**	**48.572 €**	**21.075 €**
(„costs for housing“)	(10.160 €)	(20.001 €)	(8.173 €)
(„informal care costs“)	(31.542 €)	(28.571 €)	(12.902 €)
Summe	**95.409 €**	**63.877 €**	**30.200 €**

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® ist das erste auf dem Markt verfügbare Arzneimittel mit einer Zulassung zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie. Onasemnogene abeparvovec-xioi

(Handelsname: Zolgensma®, EMEA/H/C/004750) ist seit 18.05.2020 für die Therapie von Patienten mit 5q assoziierter SMA zugelassen. Das Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patienten mit einer bi-allele Mutation des *SMN1*-Gens und eine klinische Diagnose von SMA Typ 1 haben, oder die eine bi-allele Mutation des *SMN1*-Gens haben und bis zu 3 Kopien des *SMN2*-Gens haben. Die Markteinführung sowie die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA in Deutschland steht derzeit noch aus [24]. Im Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass zum Wirkstoff Onasemnogene abeparvovec bisher keine belastbare Evidenz vorliegt. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Spinraza® erhalten, nur schwer abgeschätzt werden.

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 von Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, 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.

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 3.3.1 bis 3.3.6 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 wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (www.lauer-fischer.de; Stand 1.10.2020), der gültigen Arzneimittelpreisverordnung sowie gesetzlichen Grundlagen gemäß SGB V berechnet.

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (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 2020, die auf den Internet-Seiten des GKV-Spitzenverbands und G-BAs 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 Bewertungssätzen, 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 0 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 Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza, Stand: August 2019.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-157 Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelathrophie vom 13.08.2020.

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 2020. Behandlungskosten Best Supportive Care bei SMA.

5. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) 2020. *Heilmittel-Preisuntergrenzen nach § 125 Abs. 3 SGB V* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gkv-heilmittel.de/media/dokumente/heilmittelpreise/Hoechstpreise-Ergotherapie-Stand_05-05-20.pdf [Zugriff am 30.09.2020].

6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2020.

7. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) 2020. Fallpauschalen-Katalog - G-DRG-Version 2020.

8. Biogen 2020. Jahrestherapiekosten Nusinersen.

9. 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 Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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®) 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 und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.“

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

„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 sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben."

„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

„Spinraza ist zur intrathekalen Anwendung mittels Lumbalpunktion bestimmt."

„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

„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 intravös 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."

Hydrozephalus

„Nach Markteinführung wurde über das Auftreten eines kommunizierenden Hydrozephalus bei Patienten unter Behandlung mit Nusinersen berichtet, der nicht mit einer Meningitis oder einer Blutung assoziiert war. Einigen Patienten wurde ein ventrikulo-peritonealer Shunt implantiert. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen ist eine Untersuchung auf einen Hydrozephalus in Betracht zu ziehen. Nutzen und Risiken einer Behandlung mit Nusinersen bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind derzeit nicht bekannt und die Beibehaltung der Therapie ist sorgfältig abzuwägen."

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

„Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In vitroStudien 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

„Sprinraza 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 einer Phase-2- Studie an Säuglingen und Kindern mit SMA (CS7) und auf unverblindeten Studien an präsymptomatischen Säuglingen (CS5) mit genetisch diagnostizierter SMA und Säuglingen und Kindern mit SMA. In Studie CS11 wurden Patienten im Säuglingsalter und Patienten mit späterem Krankheitsbeginn eingeschlossen, darunter Patienten, die die Studien CS3B, CS4 und CS12 abgeschlossen hatten. Von den 346 Patienten, die Spinraza maximal bis zu 5 Jahre lang erhielten, wurden 258 Patienten mindestens 1 Jahr lang behandelt."

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

„Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf folgenden Häufigkeitsangaben:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)"

Tabelle 3-27: 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**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen*	Sehr häufig

MedDRA Systemorganklasse	**MedDRA bevorzugter Begriff**	**Spinraza Häufigkeitskategorie, n = 84**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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.*		

Erfahrungen nach Markteinführung

„Im Rahmen der Anwendung von Spinraza nach Markteinführung wurden Nebenwirkungen festgestellt. Bei Patienten, die Spinraza mittels Lumbalpunktion erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen wie Meningitis beobachtet. Ferner wurde über das Auftreten von kommunizierendem Hydrozephalus, aseptischer Meningitis und Überempfindlichkeit (z. B. Angioödem, Urtikaria und Ausschlag) berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt, da sie erst nach Markteinführung gemeldet wurden.“

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 346 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, wobei insgesamt 15 Patienten (4 %) als ADA-positiv eingestuft wurden, von denen 4 Patienten eine vorübergehende Reaktion, 5 Patienten eine persistierende Reaktion und 6 Patienten eine Reaktion, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung weder als vorübergehend noch als persistierend eingestuft werden konnte, zeigten. Die Auswirkung der Immunogenität auf die

Sicherheit wurde formal nicht analysiert, da die Anzahl der Patienten mit ADA gering war. Die individuellen Sicherheitsdaten für die therapiebedingten, ADApositiven Fälle wurden jedoch überprüft und es wurden keine Nebenwirkungen von besonderem Interesse identifiziert."

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

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 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 SpinrazaLösung 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.

Folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen sind für das zu bewertende Arzneimittel im Anhang IV gelistet:

„Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nusinersen zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt: Es wurden drei Fälle von aseptischer Meningitis berichtet (bei Kindern im Alter von 3, 11 und 13 Jahren), bei denen kurz nach der Behandlung mit Nusinersen klinische Anzeichen und Symptome auftraten, die einer Meningitis entsprachen. Routinemäßig angelegte Bakterienkulturen und Untersuchungen auf virales Erbmaterial mittels Polymerase-Kettenreaktion (berichtet in 2 Fällen) waren negativ. Die Behandlung erfolgte symptomatisch sowie mit Antibiotika oder Steroiden. Die Ereignisse klangen ohne Folgeschäden ab und die Behandlung mit Nusinersen wurde bei allen 3 Kindern fortgesetzt. Bei einer Gesamtexposition von Nusinersen von insgesamt 439 Personenjahren nach Markteinführung, sind die 3 berichteten Fälle von Meningitis aufgrund des Vergleichs mit Kindern in der Allgemeinbevölkerung (6 bis 70 Fälle auf 100.000 Personen bei Kleinkindern und 3 bis 5 Fälle auf 100.000 Personen bei älteren Kindern) mehr als erwartet. Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus einer medikamenteninduzierten aseptischen Meningitis (engl. Drug-Induced Aseptic Meningitis, DIAM) unklar bleibt, wurde angenommen, dass es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion handeln könnte (obwohl bei allen 3 Kindern keine bekannte Anamnese von Allergien oder Überempfindlichkeitsreaktionen vorlag) oder dass DIAM die Folge einer direkten Irritation der Hirnhaut bei der intrathekalen Verabreichung des Arzneimittels sein könnte. Angesichts des zeitlichen Zusammenhangs, des Fehlens einer anderen Erklärung für das Auftreten von Meningitis und der epidemiologischen Evidenz sollte die Kausalität als begründete Möglichkeit betrachtet werden. Daher wird der vom Zulassungsinhaber vorgeschlagenen Aktualisierung der Produktinformationen zugestimmt. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Stand vom 19. Oktober 2018 wurden in der Datenbank der klinischen Studien 100 unerwünschte Ereignisse hinsichtlich Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Nusinersen identifiziert. Davon wurden 98 unerwünschte Ereignisse als nicht im Zusammenhang mit Nusinersen stehend bewertet bzw. ein Zusammenhang mit Nusinersen wurde als unwahrscheinlich erachtet. Die zwei verbleibenden Ereignisse (Ausschlag und erhöhte Anzahl eosinophiler Blutzellen, beide nicht- schwerwiegend) wurden als möglicherweise im Zusammenhang mit Nusinersen stehend bewertet. Bei einer Überprüfung der kumulativen Daten nach Markteinführung wurden 37 Ereignisse mit möglicher Überempfindlichkeit identifiziert, 20 der Ereignisse waren medizinisch bestätigt. Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse wurde für 11 dieser 20 Fälle berichtet und reichte von unmittelbar

nach der Injektion bis zu 1 Woche nach der Injektion. Zwei Ereignisse – Angioödem und Serumkrankheit – wurden als schwerwiegend und mit der Anwendung von Nusinersen zusammenhängend eingestuft. Es gab keine Berichte darüber ob ein Patient aufgrund dieser Ereignisse die Behandlung abgebrochen hat. Insgesamt gibt es ausreichend Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Nusinersen und dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Produktinformation sollte entsprechend aktualisiert werden. Prävention und Behandlung werden durch routinemäßige klinische Praxis gewährleistet und zusätzlichen Maßnahme zur Risikominimierung oder Auswertungen im Rahmen des Pharmakovigilanzplans sind nicht erforderlich.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.“

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nusinersen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nusinersen enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.“

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.

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Nusinersen in der Zielpopulation

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige mögliche Risiken	Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen Nierentoxizität Hydrozephalus
Fehlende Information	Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer und progredienter 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 *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 4 SMA)

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-29: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz

Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)	**Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Status (geplant, laufend)**	**Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss-berichte (geplant oder tatsächlich)**
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 waren. Angesichts der Datenlage wurde Teil 1 der Studie frühzeitig beendet und alle Patienten in eine Open-label Studie (Teil 2) überführt.	Langzeitsicherheit, Verträglichkeit, PK und Wirksamkeitsdaten für Patienten mit infantiler und späterem SMA-Krankheitsbeginn, die bis zu 43 Monate beurteilt wurden. kardiale Sicherheit	-	17. April 2019 Einreichung des finalen Clinical Study Report bei der EMA.
MDA US Neuromuscular Disease Register Kategorie 3	Prospektives longitudinales Register im Rahmen einer Forschungsverein-barung mit der Muscular Dystrophy Association. Seit	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher *SMN2*-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere,	Laufend	Synopse von verfügbaren Daten und Datenfeldern im MDA Daten-Set: innerhalb eines Monates nach European Comission (EC)-Entscheidung

Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)	**Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Status (geplant, laufend)**	**Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss-berichte (geplant oder tatsächlich)**
	Januar 2017 beteiligen sich 28 Klinken 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, Hospitali-sierungen, Medikamente, Mobilität, Skoliose, andere Komorbiditäten, Ernährungs-therapien, Lungenfunktion und Geräte und Todesursache.	welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studien-programmen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ 4 SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre		
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,	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher SMN2-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere,	Laufend	Updates werden mit dem periodischen Sicherheits-aktualisierungs-bericht (periodic safety update reports, PSUR) bereitgestellt.

Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)	**Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Status (geplant, laufend)**	**Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss-berichte (geplant oder tatsächlich)**
	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 Behandlungs-muster mit Nusinersen, zu motorischer und respiratorischer Funktion, Hospitali-sierungen, und Komorbiditäten enthalten.	welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienprogramme n von Nusinersen abweicht (z. B. Typ 0 und Typ 4 SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre		
TREAT-NMD Alliance Register Kategorie 3	Longitudinale Natural history Studien im Rahmen einer Forschungs-vereinbarung mit der TREAT-NMD Alliance, um aktuelle Register zu erweitern und Information zur Nusinersen-Behandlung aufzunehmen. Das Global SMA Patient Registry	Fehlende Information: Sicherheitsprofil bei Patienten mit niedriger oder hoher *SMN2*-Kopienzahl und/oder einer Krankheitsschwere, welche von der Mehrheit der Patienten in den klinischen Studienpro-grammen von Nusinersen abweicht (z. B. Typ	Laufend	Updates werden mit demperiodischen Sicherheits-aktualisierungs-bericht (PSUR) bereitgestellt.

Studie/ Aktivität, Titel, Kategorie (1-3)	**Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Status (geplant, laufend)**	**Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschluss-berichte (geplant oder tatsächlich)**
	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 Gesundheits-personal zur Verfügung gestellt. Mehr als 5.000 SMA-Patienten weltweit sind in den TREAT-NMD-assoziierten Registern gemeldet.	0 und Typ 4 SMA); Sicherheitsprofil bei Patienten > 18 Jahre		

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	N/A	N/A
Wichtige mögliche Risiken		
Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Nierentoxizität	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Hydrozephalus	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.4)	Keine
Fehlende Information		
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
Sicherheitsprofil bei schwangeren oder stillenden Frauen	Gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.6)	Keine

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
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 4 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.

Im Anhang IId der Fachinformation sind folgende Anforderungen genannt:

a) 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).

b) Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

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: Q2 2024
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 2026

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 Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza, Stand: August 2019.

2. European Medicines Agency (EMA) 2017. European Public Assessment Report.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Lumbalpunktion	„Die Behandlung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Sedierung	„Zur Anwendung von Spinraza ist gegebenenfalls eine Sedierung erforderlich, wenn dies aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten angezeigt ist.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein
3	Ultraschall	„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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein, aber vom Hersteller empfohlen
4	Desinfektion Arbeitsplatz und Arbeitsmittel	„Bei der Vorbereitung und Anwendung von Spinraza ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
5	Vorbereitung Injektion	„Die Spinraza-Durchstechflasche muss vor der Anwendung auf Schwebeteilchen untersucht werden“ (Seite 7, Abschnitt 6.6)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen aus der Fachinformationen haben den Stand von August 2019 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Spinraza wird mithilfe einer Spinalanästhesie-Nadel als intrathekale Bolusinjektion über 1 bis 3 Minuten appliziert. Diese notwendige ärztliche Leistung ist bisher im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen nicht abgebildet.

Zur Überwachung der intrathekalen Applikation von Spinraza ist insbesondere bei jüngeren Patienten und Patienten mit Skoliose Ultraschall (oder andere bildgebende Verfahren wie beispielsweise eine CT-gestütze IT Applikation) in Betracht zu ziehen. Diese empfohlene

ärztliche Leistung ist bisher im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen nicht abgebildet.

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. Hierzu ist die Erhebung der patientenrelevanten Endpunkt-Instrumente wie beispielsweise die WHO Meilensteine, HFMSE, HINE, CHOP-Intend, RULM, 6-MWT, etc. notwendig. Diese empfohlene ärztliche Leistung ist bisher im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen nicht abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2020/3.Quartal

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation Spinraza, Stand: August 2019.