

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-157 Nusinersen**

Stand: Juli 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Nusinersen [spinale Muskelatrophie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nusinersen: Beschluss vom 21. Dezember 2017</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nusinersen M09AX07 Spinraza®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie
Onasemnogen- Abepravovec ATC-Code Zolgensma	Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.
Keine weiteren zugelassenen Wirkstoffe	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis 5

1 Indikation 6

2 Systematische Recherche 6

3 Ergebnisse 7

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 7

3.2 Cochrane Reviews 8

3.3 Systematische Reviews 10

3.4 Leitlinien 17

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 21

Referenzen 23

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOPINTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded
HINE	Hammersmith Infant Neurological Examination
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCGRs	magnetically controlled growing rods surgery
MM	motor milestones
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	survival of motor neuron
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA).

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *spinale Muskelatrophie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 165 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2019 [2].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 – Nusinersen.

#### **Anwendungsgebiet**

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Nusinersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Für Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Erheblich
- b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2: Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich
- c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4: Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Wadman RI et al., 2020 [6].**

Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III.

### **Fragestellung**

To evaluate if drug treatment is able to slow or arrest the disease progression of SMA types II and III, and to assess if such therapy can be given safely.

### **Methodik**

#### Population:

- Children or adults with SMA types II and III

#### Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo (or sham) treatment, with no restrictions on the route of administration

#### Endpunkte:

- change in disability score within one year after the onset of treatment, change in muscle strength, ability to stand or walk, change in quality of life, time from the start of treatment until death or full-time ventilation and adverse events attributable to treatment during the trial period

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018. In October 2018, we also searched two trials registries to identify unpublished trials.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

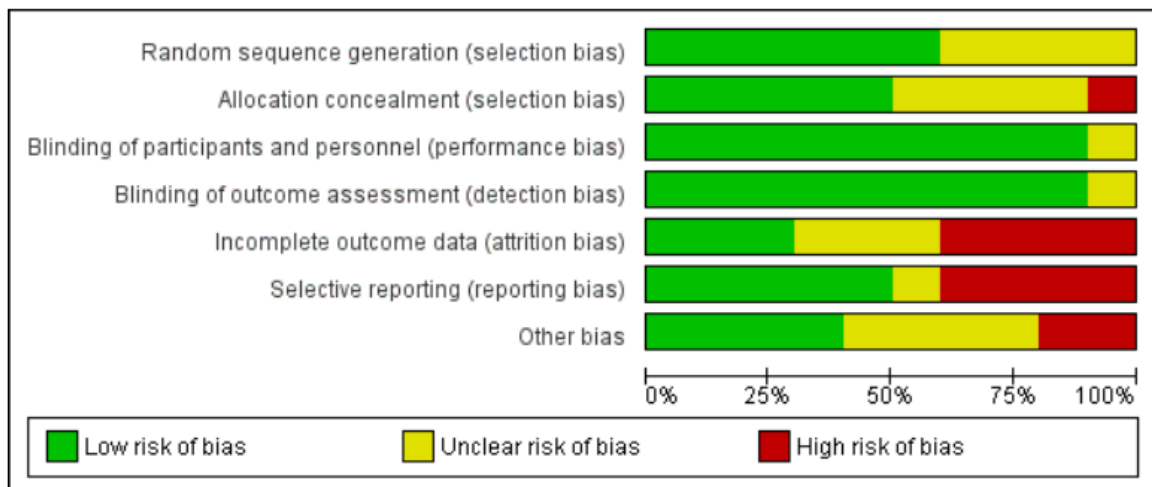
### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 randomised, placebo-controlled trials with 717 participants. We added four of the trials at this update
- The trials investigated creatine (55 participants), gabapentin (84 participants), hydroxyurea (57 participants), nusinersen (126 participants), olesoxime (165 participants), phenylbutyrate (107 participants), somatotropin (20 participants), thyrotropin-releasing hormone (TRH) (nine participants), valproic acid (33 participants), and combination therapy with valproic acid and acetyl-L-carnitine (ALC) (61 participants). Treatment duration was from three to 24 months



### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- Based on moderate-certainty evidence, intrathecal nusinersen improved motor function (disability) in children with SMA type II, with a 3.7-point improvement in the nusinersen group on the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE; range of possible scores 0 to 66), compared to a 1.9-point decline on the HFMSSE in the sham procedure group ( $P < 0.01$ ;  $n = 126$ ). On all motor function scales used, higher scores indicate better function.
- Based on moderate-certainty evidence from two studies the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
  - creatine (median change 1 higher, 95% confidence interval (CI)  $-1$  to  $2$ ; on the Gross Motor Function Measure (GMFM), scale 0 to 264;  $n = 40$ ); and combination therapy with valproic acid and carnitine (mean difference (MD)  $0.64$ , 95% CI  $-1.1$  to  $2.38$ ; on the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), scale 0 to 40;  $n = 61$ ).
- Based on low-certainty evidence from other single studies, the following interventions had no clinically important effect on motor function scores in SMA types II or III (or both) in comparison to placebo:
  - gabapentin (median change 0 in the gabapentin group and  $-2$  in the placebo group on the SMA Functional Rating Scale (SMAFRS), scale 0 to 50;  $n = 66$ ); hydroxyurea (MD  $-1.88$ , 95% CI  $-3.89$  to  $0.13$  on the GMFM, scale 0 to 264;  $n = 57$ ), phenylbutyrate (MD  $-0.13$ , 95% CI  $-0.84$  to  $0.58$  on the Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS) scale 0 to 40;  $n = 90$ ) and monotherapy of valproic acid (MD  $0.06$ , 95% CI  $-1.32$  to  $1.44$  on SMAFRS, scale 0 to 50;  $n = 31$ ).
- Very low-certainty evidence suggested that the following interventions had little or no effect on motor function:
  - olesoxime (MD  $2$ , 95%  $-0.25$  to  $4.25$  on the Motor Function Measure (MFM) D1 + D2, scale 0 to 75;  $n = 160$ ) and somatotropin (median change at 3 months  $0.25$  higher, 95% CI  $-1$  to  $2.5$  on the HFMSSE, scale 0 to 66;  $n = 19$ ). One small TRH trial did not report effects on motor function and the certainty of evidence for other outcomes from this trial were low or very low.

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Nusinersen improves motor function in SMA type II, based on moderate-certainty evidence.

Creatine, gabapentin, hydroxyurea, phenylbutyrate, valproic acid and the combination of valproic acid and ALC probably have no clinically important effect on motor function in SMA types II or III (or both) based on low-certainty evidence, and olesoxime and somatropin may also have little to no clinically important effect but evidence was of very low-certainty. One trial of TRH did not measure motor function.

---

## **Wadman RI et al., 2019 [5].**

Drug treatment for spinal muscular atrophy type I.

### **Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of any drug therapy designed to slow or arrest progression of spinal muscular atrophy (SMA) type I.

### **Methodik**

#### Population:

- Children with SMA type I

#### Intervention/Komparator:

- Any drug treatment, alone or in combination, designed to slow or arrest the progress of the disease compared to placebo, with no restrictions on the route of administration.

#### Endpunkte:

- age at death or full-time ventilation, acquisition of motor milestones, i.e. head control, rolling, sitting or standing, motor milestone response on disability scores within one year after the onset of treatment, and adverse events and serious adverse events attributable to treatment during the trial period

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Neuromuscular Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, and ISI Web of Science conference proceedings in October 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs: one trial of intrathecal nusinersen in comparison to a sham (control) procedure in 121 randomised infants with SMA type I, which was newly included at this update, and one small trial comparing riluzole treatment to placebo in 10 children with SMA type I.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Finkel 2017 (ENDEAR)	+	+	+	+	+	+	?
Russman 2003	-	?	?	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- The RCT of intrathecally-injected nusinersen was stopped early for efficacy (based on a predefined Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) response). At the interim analyses after 183 days of treatment, 41% (21/51) of nusinersen-treated infants showed a predefined improvement on HINE-2, compared to 0% (0/27) of participants in the control group. This trial was largely at low risk of bias.
- Final analyses (ranging from 6 months to 13 months of treatment), showed that fewer participants died or required full-time ventilation (defined as more than 16 hours daily for 21 days or more) in the nusinersen-treated group than the control group (hazard ratio (HR) 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.32 to 0.89; N = 121; a 47% lower risk; moderate-certainty evidence). A proportion of infants in the nusinersen group and none of 37 infants in the control group achieved motor milestones: 37/73 nusinersen-treated infants (51%) achieved a motor milestone response on HINE-2 (risk ratio (RR) 38.51, 95% CI 2.43 to 610.14; N = 110; moderate-certainty evidence); 16/73 achieved head control (RR 16.95, 95% CI 1.04 to 274.84; moderate-certainty evidence); 6/73 achieved independent sitting (RR 6.68, 95% CI 0.39 to 115.38; moderate-certainty evidence); 7/73 achieved rolling over (RR 7.70, 95% CI 0.45 to 131.29); and 1/73 achieved standing (RR 1.54, 95% CI 0.06 to 36.92; moderate-certainty evidence). Seventy-one per cent of nusinersen-treated infants versus 3% of infants in the control group were responders on the Children's Hospital of

Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) measure of motor disability (RR 26.36, 95% CI 3.79 to 183.18; N = 110; moderate-certainty evidence).

- Adverse events and serious adverse events occurred in the majority of infants but were no more frequent in the nusinersen-treated group than the control group (RR 0.99, 95% CI 0.92 to 1.05 and RR 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89, respectively; N = 121; moderate-certainty evidence).
- In the riluzole trial, three of seven children treated with riluzole were still alive at the ages of 30, 48, and 64 months, whereas all three children in the placebo group died. None of the children in the riluzole or placebo group developed the ability to sit, which was the only milestone reported. There were no adverse effects. The certainty of the evidence for all measured outcomes from this study was very low, because the study was too small to detect or rule out an effect, and had serious limitations, including baseline differences. This trial was stopped prematurely because the pharmaceutical company withdrew funding.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Based on the very limited evidence currently available regarding drug treatments for SMA type 1, intrathecal nusinersen probably prolongs ventilation-free and overall survival in infants with SMA type I. It is also probable that a greater proportion of infants treated with nusinersen than with a sham procedure achieve motor milestones and can be classed as responders to treatment on clinical assessments (HINE-2 and CHOP INTEND). The proportion of children experiencing adverse events and serious adverse events on nusinersen is no higher with nusinersen treatment than with a sham procedure, based on evidence of moderate certainty. It is uncertain whether riluzole has any effect in patients with SMA type I, based on the limited available evidence. Future trials could provide more high-certainty, longer-term evidence to confirm this result, or focus on comparing new treatments to nusinersen or evaluate them as an add-on therapy to nusinersen.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Meylemans A et al., 2019 [4].**

Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review

#### **Fragestellung**

We wanted to verify the current evidence of efficacy concerning improvements in motor function, achieving motor milestones (MM) and survival of intrathecal administration of nusinersen in SMA patients versus standard medical care.

#### **Methodik**

##### Population:

- SMA patients

##### Intervention:

- Intrathecal nusinersen

##### Komparator:

- standard medical care

##### Endpunkte:

- improvements in motor function, achieving MM, survival

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and CENTRAL search on December 21 2018, respectively, via PubMed

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was appraised according to the classification levels of evidence using the Evidence-Based Guideline Development (EBRO) classification of the Dutch Cochrane Centre [5]. Level of evidence was also considered based on the EBRO and Oxford 2009 [6] level of evidence criteria and the American Academy of Neurology (AAN) classification of evidence matrix [7]. Grade of recommendation was based on the Oxford 2009 criteria, and quality was interpreted using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) discriminatory instrument [8].

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, four studies remained, of which two had more than 120 subjects, both two phase-3 randomized controlled trials (RCTs) [1, 2] and two studies of 20–28 subjects, a phase-2 open-label clinical trial [3] and a phase-1 open-label clinical trial [4].

##### Charakteristika der Studien und Population:

- CHERISH TRIAL [1]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested the clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 15 months in patients with later-onset SMA. Only patients with documented SMN1 mutations with onset of symptoms above the age of 6 months old, age 2–12 years old at screening, who could sit independently but had

never reached the ability to walk independently and Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE) ranging 10–54, were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive a dose of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure four times over 15 months. A total of 126 patients were randomized, 84 in the intervention group, 42 in the control group.

- ENDEAR TRIAL [2]—is a multicenter randomized, double-blind, sham-procedure-controlled phase-3 study that tested clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen over 13 months in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA and SMN2 copy number of 2 with onset of symptoms after 1 week, but before 6 months and age less than 7 months at screening were included. Patients were randomized in a 2:1 ratio to receive an equivalent dose (EqD) of 12 mg intrathecal nusinersen or a sham-procedure six times. A total of 121 patients were randomized, 80 in the intervention group, 41 in the control group.
- Finkel et al. TRIAL [3]—is a multicenter open-label, dose-escalation phase-2 trial that tested the clinical efficacy of multiple doses of nusinersen (6 mg and 12 mg dose equivalents), safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with infantile-onset SMA. Only patients with genetic documentation of SMA with onset of symptoms between 3 weeks and 6 months were included. Twenty patients were selected.
- Chiriboga et al. (2016) TRIAL [4]—is a multicenter open-label ascending single-dose phase-1 trial that tested the preliminary clinical efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of intrathecal nusinersen in patients with later-onset SMA. Data included in the report are baseline evaluations for a follow-up study. Only patients with genetic documentation of SMA with age at screening between 2 and 14 years old were included. Twenty-eight patients were selected. Nusinersen 1 mg, 3 mg and 6 mg was administrated to six patients each time, and ten patients received nusinersen 9 mg.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Mercuri et al., 2018	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2017	+	+	+	+	?	+
Finkel et al., 2016	-	-	-	-	+	+
Chiriboga et al., 2016	-	-	-	-	+	+

## Studienergebnisse:

### **Motor function and motor milestones**

- **CHERISH**
  - significant between-group difference favoring nusinersen (least-squares mean difference in change 5.9 points; 95% confidence interval (CI) 3.7–8.1;  $P < 0.001$ ).
  - significant difference in the proportion of subjects who achieved a 3-point or greater increase from baseline in HFMSE. More than half of the patients in the treatment group had a clinically meaningful increase in HFMSE score of at least three points with greatest improvements in younger children and those who received treatment early.
  - There was a non-significant difference in the achievement of new World Health Organization (WHO) MM (II, moderate) [1].
- **ENDEAR**
  - significantly higher percentage of infants in the nusinersen group had a MM response (41% vs. 0%,  $P < 0.001$ ) (I, high)
  - one secondary endpoint significantly favoured nusinersen, namely response on Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOPINTEND) score (71% vs. 3%,  $P < 0.001$ ) (I, moderate) [2].
- Finkel et al.
  - significant change in HINE-2 score for both cohorts combined and in the 12 mg group was described,  $P = 0.0002$  and  $P < 0.0001$ , respectively (III, very low).
  - CHOP-INTEND score showed a mean increase of 11.5 points (III, very low) [3].
- Chiriboga et al.
  - significant improvement in HFMSE in the 9 mg group at 85 days and at 9–14 months was noticed with mean increase in HFMSE + 3.1 points or + 17.6% ( $P = 0.016$ ) and + 5.8 points or + 32.8% ( $P = 0.008$ ) (IV, very low) [4].

### **Survival**

- **ENDEAR**
  - 'event-free survival' was significantly better for the intervention group [61% vs. 32%; Hazard Ratio 0.53 (95% CI) 0.32–0.89;  $P = 0.005$ ] (I, moderate). This was most pronounced among infants with a disease duration at screening no longer than the median duration of 13.1 weeks, and a significantly lower percentage of infants in the treatment group had died.
  - The secondary endpoint 'survival' was also significantly favoring nusinersen [84% vs. 61%; Hazard ratio 0.37 (95% CI) 0.18–0.77;  $P = 0.004$ ] (I, moderate).
  - The secondary endpoint 'permanent ventilation' was not significantly different among patients treated with nusinersen and the control group (I, moderate) [2].

### **Safety**

- None of the RCTs reported new safety concerns. They were similar in the treatment and control group. The majority of AEs were deemed unlikely or not related to study treatment and could be explained by another cause such as SMA or concomitant therapy for another disorder [1, 2].

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Because of heterogeneity in design, population and outcome measures, no meta-analysis could be performed.

Although several statements are level I recommendations, we think these findings should be scrutinized. Both RCTs were terminated early because the primary endpoint at the pre-specified interim analysis was reached and found statistically significant. A multiple-imputation method to account for missing data was used and included 54 (35:19) patients in the CHERISH trial. In the CHERISH trial, a sample size of 117 patients was estimated to give the trial at least 90% power to detect a mean difference of three points in HFMSE score. In the final analysis, complete observational data were available for 100 patients. The data imputation method was used to include 126 patients in total. Because of the lack of observational data, the real effect size of treatment is unclear.

Based on statistical considerations, significance of the primary endpoints was not evaluated in the final analysis in both trials, and using a hierarchical strategy no significance analyses were performed on all secondary endpoints [1, 2]. Because of strict inclusion criteria, the investigated population might be younger and more homogenous and therefore not representative for the overall group of SMA patients [1]. Limitations of the non-RCTs [3, 4] are, besides the study design, the small number of included patients and relatively short duration of follow-up [3, 4].

There is level I evidence for recommendation of intrathecal nusinersen 12 mg or 12 mg EqD in patients with early- and later-onset SMA to obtain improvement in motor function and to develop MM. There is also level I evidence that this treatment prolongs event-free survival and survival in patients with SMA type 1. We suggest that nusinersen should be administered in patients with early- and later onset SMA as early as diagnosis is sure. Currently, there is insufficient evidence of efficacy in SMA types 3 and 4, or start of treatment in adults. The clinical spectrum of patients with SMA is also broader than that of the included patients in the studies. Therefore, there is need for studies with broader inclusion criteria to cover the more heterogeneous population, also including more different SMA types and age categories, including adults.

Treatment with intrathecal nusinersen in patients with early- and later-onset SMA results in significant and clinically meaningful improvement in motor function (I, high in SMA type 1, moderate in later-onset SMA)—but does not restore age-appropriate function—with better improvement if started earlier in disease course and results in prolonged event-free survival and survival in patients with SMA type 1 (I, moderate). Intrathecal nusinersen has an acceptable safety and tolerability profile. Further trials regarding long-term effects and safety aspects as well as trials including broader SMA and age categories are required and ongoing.



## 3.4 Leitlinien

---

### **Mercuri E et al., 2018 [3].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care

Siehe auch: **Finkel RS et al., 2018 [1].**

Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics

### **Fragestellung**

Here we report a two-part update of the topics covered in the previous recommendations. In part 1 we present the methods used to achieve these recommendations, and an update on diagnosis, rehabilitation, orthopedic and spinal management; and nutritional, swallowing and gastrointestinal management. Pulmonary management, acute care, other organ involvement, ethical issues, medications, and the impact of new treatments for SMA are discussed in part 2.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind benannt, der professionelle Hintergrund ist jedoch nicht für jedes Mitglied angegeben. An jeder Gruppe sollte ein Patient bzw. ein Elternteil beteiligt sein. Ein Patient nahm am internationalen Workshop teil.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht dargelegt. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppen wurden den pharmazeutischen Unternehmen zum Review und zur Kommentierung vorgelegt, die derzeit an Arzneimitteln für die Erkrankung arbeiten. Es ist nicht beschrieben, wie mit diesen Kommentaren umgegangen wurde.
- Keine Angaben bezüglich einer systematischen Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz. Es wurden für die Fragestellungen der einzelnen Arbeitsgruppen Literaturrecherchen vorgenommen, es sind aber keine Recherchestrategien dargelegt und es ist unklar, ob die Recherche systematisch erfolgte. Für die Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.
- Es wurden Delphi-Gruppen durchgeführt. Wie die Konsensusprozesse genau durchgeführt wurden ist nicht angegeben. Es wurde ein externes Begutachtungsverfahren durch pharmazeutische Unternehmen durchgeführt, ob weitere Reviews durchgeführt wurden ist unklar.
- Empfehlungen werden im Text gegeben. Einige Empfehlungen werden mit Empfehlungsstärken angegeben. Es gibt unterschiedliche Empfehlungsstärken, es ist aber nicht dokumentiert, wie diese zustande kamen. Die zugrundeliegende Evidenz ist zum Teil aber nicht immer im Text dargestellt.
- Keine Angaben über Aktualisierungen.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

## GoR

- In den Evidenztabelle ist der Empfehlungsgrad angegeben mit strong, moderate, divided oder lack of consensus, es ist aber nicht dargelegt, wie die Bewertungen definiert sind und wie sie zustande kamen.

## LoE

- Für einige Empfehlungen liegen Evidenztabelle vor, in denen die Qualität der Evidenz von A bis D bewertet wird.

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well-designed, randomized controlled trials or diagnostic studies on relevant populations	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case control and cohort design)	Option	No Recommendation
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No Recommendation

X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation
	Recommendation

## Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie entspricht keiner S3 Leitlinie und wurde aus Mangel an höherwertiger Evidenz aufgenommen.
- Patient\*innen werden je nach funktionalem Status in nonsitter, sitter und walker unterteilt.
- Update einer Konsensus-Leitlinie von 2007.

## Empfehlungen

### Orthopedic care: assessment and intervention

Topic	Aggregate Evidence Quality	Expert Opinion Consensus	Degree of impact	Recommendation
Orthotic management of scoliosis skeletally immature patients	D	Divided	High	Orthotic management may be considered for major curve with Cobb angle 15-30° Majority of respondents recommend orthotic management for moderate spinal deformity where major curve Cobb angle >30-50°
Growth-friendly instrumentation for scoliosis treatment skeletally immature patients (< 10years)	D	Strong	High	Growth-friendly, non-fusion, posterior spine instrumentation should be implemented in skeletally immature patients (<10yrs) with severe spinal deformity major curve Cobb angle ≥ 50°
Posterior spinal fusion for treating scoliosis in	D	Strong	High	Multi-segmental, posterior spinal instrumentation with fusion should be implemented in skeletally

<b>skeletally mature patients</b>				mature patients (closed tri-radiate cartilage) with major curve Cobb angle $\geq 50^\circ$
<b>Importance of patient age as determinant for type of spinal instrumentation</b>	D	Strong	High	Patients with large, progressive curves should be treated surgically, with type of spine instrumentation based on patient age
<b>Age for growth-friendly instrumentation for scoliosis</b>	D	Strong	High	Patients 4 to 8 years of age with large, progressive curves should be instrumented with growth-friendly instrumentation
<b>Age for multi-segmental posterior spinal instrumentation and fusion</b>	D	Strong	High	Patients >12 years of age with large, progressive curves should be instrumented with multi-segmental fixation and undergo definitive spinal fusion
<b>Use of Magnetically controlled growing rods (MCGRs) as an alternative to traditional growing rods for treating skeletally immature patients with scoliosis</b>	D	Strong	High	The advantage of MCGRs is the decrease in repetitive surgeries; therefore MCGRs should be used as an alternative to traditional growing rods.
<b>Should growth-friendly instrumentation be converted to definitive spinal fusion once a patient has reached skeletal maturity?</b>	D	Strong	High	Growth-friendly instrumentation should be converted to definitive spinal fusion on a case-by-case basis.

## Pulmonary care recommendations

### Non-sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is suspicion for asthma. Nebulized mucolytics, 3% or 7% hypertonic saline or dornase- $\alpha$  (Pulmozyme®) should not be used long-term as there is no evidence to support its use. Furthermore, if 3% or 7% saline is used beyond the therapeutic need it can thin secretions of normal viscosity thereby increasing secretion burden. Glycopyrrolate should be used with caution to treat hypersalivation with great care to adjust the dose to attain the proper effect, and avoid over drying of secretions, which may contribute to the development of mucus plugs. There was no consensus for the injection of botulinum toxin into the salivary glands or other methods to reduce production of oral secretions. Palivizumab should be given during RSV season as determined by regional RSV activity through the first 24 months of life, and influenza vaccination should be administered annually after 6 months of age. Gastroesophageal reflux should be searched for and treated when present.

### Sitters

Nebulized bronchodilators should be available if there is high suspicion for asthma or a clear clinical improvement after administration. Nebulized mucolytics should not be used long term. Annual influenza and pneumococcal immunizations should be administered per standard pediatric recommendations for patients with chronic neuromuscular conditions.

## **Medication, supplements and immunizations**

Until recently no drug treatment had proved to be able to influence the disease course of SMA. A Cochrane review published in 2012 reported six randomized placebo-controlled trials on treatment for SMA using creatine, phenylbutyrate, gabapentin, thyrotropin-releasing hormone, hydroxyurea and combination therapy with valproate and acetyl-L-carnitine [36,37]. None of these studies showed statistically significant effects on the outcome measures in participants with SMA types 2 and 3. Others have reported using other possible therapeutic approaches, such as albuterol, a beta-adrenergic agonist that showed promising functional improvements in open label studies [38,39].

Despite the lack of evidence from randomized placebo-controlled trials, some of these drugs, especially albuterol, are often used in some countries in clinical practice in sitters and ambulant patients. Antibiotics or medications/supplements for bone health, such as vitamin D and calcium and bisphosphonate, or drugs for gastroesophageal reflux, were recommended with the exception of vitamin D, rarely used prophylactically, and mainly used if needed/deficient. These are discussed in the sections dedicated to bone health and nutrition. Annual influenza and pneumococcal immunizations, as reported in the pulmonary section, were strongly recommended.

At the time the consensus process was completed, none of the drugs involved in clinical trial had completed the regulatory process and were commercially available. Nusinersen (Spinraza™), an antisense oligonucleotide that had completed phase 3 clinical trials in both type 1 and type 2 SMA [3,40,41], received recent approval both by the United States Food and Drug Administration and by the Agency for Medicines Agency in Europe for the treatment of all SMA types and has become commercially available in several countries. While the early patient and family clinical outcomes have been very favorable, because nusinersen is intrathecally administered, there is a required institutional infrastructure to provide administration and post-procedural monitoring in a reliable way. In addition the cost of the medication has made long term insurance company approval uncertain.

Olesoxime, a neuroprotective drug, has completed a phase 3 trial in patients with type 2 and 3 SMA, but the primary endpoint was not met. Secondary endpoints and sensitivity analyses indicate that olesoxime might maintain motor function in patients with SMA [42]. Other approaches, such as small molecules aiming to increase SMN protein level or SMN1 gene replacement using viral vector, are also being used in clinical trials with promising preliminary results [43] and in the next few years the scenario is likely to rapidly change.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 18.06.2020

#	Suchfrage
#1	[mh "spinal muscular atrophy"]
#2	[mh ^"motor neuron disease"]
#3	(motor NEXT neuron* NEXT disease*):ti,ab,kw
#4	(spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR myelopath* OR progressiv* OR spinobulbar):ti,ab,kw AND (Muscular OR muscle):ti,ab,kw AND (Atroph*):ti,ab,kw
#5	(Spinal OR (neurogenic NEXT scapuloperonea*)):ti,ab,kw AND (Amyotroph*):ti,ab,kw
#6	(Spinal OR "bulbo spinal" OR bulbospinal OR spinobulbar OR spinopontin* OR "hereditary motor"):ti,ab,kw AND (Neuronopath*):ti,ab,kw
#7	{OR #1-#6}
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.06.2020

#	Suchfrage
1	Muscular Atrophy, Spinal[mh]
2	(spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab]) AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
3	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
4	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR

	studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.06.2020

#	Suchfrage
1	"Muscular Atrophy, Spinal"[mh] OR "Motor Neuron Disease"[mh:noexp]
2	motor[Title/Abstract] AND neuron*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract]
3	spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR myelopath*[tiab] OR progressiv*[tiab] OR spinobulbar[tiab] AND (muscular[tiab] OR muscle[tiab]) AND atroph*[tiab]
4	(spinal[tiab] OR (neurogenic scapuloperonea*[tiab])) AND amyotroph*[tiab]
5	(Spinal[tiab] OR bulbo-spinal[tiab] OR bulbospinal[tiab] OR spinobulbar[tiab] OR spinopontin*[tiab] OR (hereditary motor[tiab])) AND neuronopath*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197-207.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 / 16. Mai 2019 - Nusinersen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16\\_Geltende-Fassung\\_Nusinersen\\_D-294.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16_Geltende-Fassung_Nusinersen_D-294.pdf).
3. **Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.** Diagnosis and management of spinal muscular atrophy; Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103-115.
4. **Meylemans A, De Bleecker J.** Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(4):523-533.
5. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd006281. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
6. **Wadman RI, Van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, Van den Berg LH, Iannaccone ST, et al.** Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd006282. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-157**

**Kontakt Daten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 08.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Bis zur Zulassung von **Nusinersen** in den USA am 27.12.2016 durch die FDA und in Europa am 30.05.2017 durch die EMA gab es keine spezifische Therapie der rezessiv vererbten 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie, bei der das Survival Motor Neuron 1-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (SMA1) defekt ist. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das ein alternatives Spleißen des SMN2-Gens so moduliert, dass es funktionell wie das SMN1-Gen wirkt und ein funktionstüchtiges Protein bilden kann (1-3).

Nusinersen ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie, und zwar bei allen Formen (SMA-Typ I bis IV) (4). Im Prinzip ist die Ausprägung der Krankheit abhängig von dem Ausmaß der genetischen Funktionsstörung und damit ein kontinuierliches Spektrum anzusehen. Je nach klinischem Verlauf werden vier Typen der Krankheit unterschieden. Bei der SMA Typ I beginnen die Krankheitssymptome vor dem dritten Lebensmonat, bei der SMA Typ II bei einem Drittel der Betroffenen vor dem sechsten Lebensmonat und bei 100 % der Patienten vor dem 18. Lebensmonat. Die SMA Typ III manifestiert sich erst im späteren Alter, dabei ist das wichtigste Diagnosekriterium, dass das Gehen ohne Hilfe erlernt wird. Der Typ III a beginnt vor dem dritten Lebensjahr, der Typ III b nach dem dritten Lebensjahr. Der Beginn der „milden“ Form der SMA liegt zwischen dem ersten und 29. Lebensjahr. Von der sehr seltenen SMA Typ IV spricht man bei Beginn der Symptome nach dem 30. Lebensjahr (adulte SMA).

Nusinersen muss intrathekal verabreicht werden. Es werden vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 benötigt, anschließend wird alle vier Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht (4).

Mittlerweile gehört die Therapie der SMA mit Nusinersen zum Therapiestandard, da sie bisher die erste und einzige krankheitsspezifische Therapie ist.

Erst seit kurzer Zeit (19.05.2020) ist **Onasemnogen-Abeparvovec**, ein Gentherapeutikum mit einem AAV-9 Vektor, das das humane Survival-Motoneuron(SMN)-Protein exprimiert. Die Zulassung erfolgte in der EU durch die EMA in einer Studie, die die Wirksamkeit von Onasemnogen-Abeparvovec zeigte, in dem der Wirkstoff die Notwendigkeit der Säuglinge mit spinaler Muskelatrophie zur künstlichen Beatmung verringerte (5-7). Auch wenn schon Patienten in Deutschland vor der Zulassung behandelt wurden (8), kann diese Substanz derzeit nicht als Standardtherapie bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.

Diverse **supportive Therapien** müssen zudem als Behandlungsstandard angesehen werden. Diese sind abhängig vom aktuellen Funktionszustand der Muskelfunktion des Patienten. Dazu sollte durch Hilfsmittel die bestmögliche Körperhaltung erreicht werden und durch Physiotherapie und Orthesen sollten Kontrakturen vermieden und die Gelenkbeweglichkeit erhalten werden. Diese Behandlung dient auch der Vorbeugung von Schmerzen. Die Schluckstörung und gastrointestinale Fehlfunktion erfordern eine spezifische Ernährungstherapie. Manifeste Schmerzen müssen behandelt werden und durch Ergotherapie kann die Teilhabe am Leben verbessert bzw. ermöglicht werden. Bei Ateminsuffizienz wird eine



### Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 08.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:  
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

nicht-invasive Beatmung eingeleitet und bei Gehunfähigkeit ein Rollstuhl eingesetzt. Somit stellt die Behandlung mit Nusinersen aktuell die zweckmäßige Vergleichstherapie dar bei gleichzeitiger „best supportive care“ Versorgung.

### **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Regelhaft berücksichtigt werden muss, dass die Behandlung stadienabhängig ist und die spezifische Therapie mit Nusinersen nicht in der Lage ist, geschädigte und atrophierte Nerv-Muskel-Einheiten wieder funktionstüchtig zu machen. Die Therapie verhindert das Fortschreiten der Krankheit und ist wirksamer, wenn sie vor oder zu Beginn der Krankheitssymptome begonnen wird.

Die supportive Therapie ist abhängig von dem Stadium der Krankheit und wird dem Krankheitsverlauf angepasst. Sie ist indiziert bei Ernährungsstörung durch Schluckstörung und gastrointestinale Fehlfunktion, bei Wachstumsstörung und Problemen mit Unter- oder Überernährung, bei orthopädischer Behandlung und Rehabilitation, sowie bei Störung der Atmung bis zur nicht-invasiven Beatmung, sowie bei Verordnung von Hilfs- und Heilmittel.

### Literatur

1. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report "Spinraza®" (Assessment report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juni 2020). EMA/289068/2017, Procedure No. EMEA/H/C/004312/0000; London, 21. Juni 2017.
2. Walter MC, Drager B, Gunther R et al.: [Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy : Real-world experience]. Nervenarzt 2019; 90: 343-351.
3. Gidaro T, Servais L: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol 2019; 61: 19-24.
4. Biogen Netherlands B. V.: Fachinformation "Spinraza® 12 mg Injektionslösung". Stand: August 2019.
5. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report "Zolgensma®" (Assessment report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juni 2020). EMA/200482/2020, Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000; London, 27. Mai 2020.
6. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report "Zolgensma®" (Medicine overview): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_en.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juni 2020). EMA/173982/2020, Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000;

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 08.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:  
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

London, 27. Mai 2020.

7. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report "Zolgensma®" (Produktinformation): [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx\\_147982\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200518147982/anx_147982_de.pdf) (letzter Zugriff: 17. Juni 2020). Procedure No. EMEA/H/C/004750/0000; London, 27. Mai 2020.

8. Ziegler A, Müller-Felber W, Hahn A et al.: Spinale Muskelatrophie: Gentherapie ohne Zulassung. Dtsch Arztlbl 2019; 116: A 2232-2234.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-157**

**Kontaktdaten**

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kommission Motoneuron- und neuromuskuläre Erkrankungen*

Indikation gemäß Beratungsantrag  
Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

Da die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) immer multidisziplinär erfolgt und durch Aspekte der Transitionsmedizin explizit auch interdisziplinär neuropädiatrisch/neurologisch erfolgt, werden die Behandlungsstandards gegenwärtig gemeinsam unter Einbezug mehrerer Fachgesellschaften im Sinne einer Leitlinie entworfen. Entsprechend wird hiermit auf die Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) zum gleichen Beratungspunkt hingewiesen, der wir uns hiermit vollumfänglich anschließen möchten. Die hier vorliegende Stellungnahme bezieht sich daher explizit auf die Behandlung erwachsener Patienten mit 5q-SMA und ist als Ergänzung zur Stellungnahme zur Behandlung der 5q-SMA im Kindesalter anzusehen.

Grundsätzlich ist nun mehr zu berücksichtigen, dass immer noch häufig die klassische Typeneinteilung (SMA Typ 0 – Typ 4) Erwähnung findet. Auf Grund der therapeutischen Entwicklungen ist eine Änderung dieser Klassifikation aber unumgänglich. Die vorige Einteilung war an motorischen Meilensteinen orientiert, die mit zunehmendem Lebensalter verloren gehen können und sich ganz wesentlich am „unbehandelten“ (also nicht medikamentös behandelten) natürlichen Krankheitsverlauf orientiert. Die Existenz einer 5q-SMA Typ 4 wird außerdem zunehmend in Frage gestellt, retrospektiv zeigen sich bei dieser Patientengruppe doch in der Jugend häufig erste Krankheitszeichen, sodass diese dem ursprünglichen Typ 3 zugeordnet werden würden. Ohne Therapie ist die Lebensqualität bei allen Formen eingeschränkt; Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung haben auch bei erwachsenen Patienten ein langsam progredientes Fortschreiten der Erkrankung mit Verlust motorischer Funktionen bei allen Subtypen gezeigt [1, 2]. Gerade vor dem Hintergrund der neuen Therapieoptionen und den daraus resultierenden neuen Phänotypen (SMA1-Patienten, die das Sitzen, und SMA2-Patienten, die das Gehen erlernen) scheint die bisherige Einteilung überholt, insbesondere, wenn die Behandlung frühzeitig bei noch gut erhaltener motorischer Funktion beginnt. In Anlehnung an die aktuellen Standards of Care [3, 4] sollte eine neue Klassifikation auf der Basis der motorischen Funktion anstelle der Subtypen-Einteilung auch für adulte 5q-SMA Patienten in „non-sitters“, „sitters“ and „walkers“ erfolgen – dabei sollte nicht vergessen werden, dass auch im Erwachsenenalter motorische Funktionen verloren gehen können [5].

Zudem ist der biologische Hintergrund der klassischen Krankheitstypen nicht durchgehend an die SMN2-Kopienzahl gebunden. Diese determinieren zwar die Krankheitsschwere im Allgemeinen, lassen aber im individuellen Fall keinen sicheren Rückschluss auf den zu erwartenden Phänotyp zu. Die SMN2-Kopienzahl ist daher zwar eine wichtige Information, welcher Krankheitsverlauf unbehandelt zu erwarten wäre, eine Entscheidung für einen Therapiebeginn aber auch nicht immer zulässt.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Das multidisziplinäre Management erfordert idealerweise eine SMA-spezifische Expertise im jeweiligen Teilbereich, sollte daher in einem SMA-erfahrenen Zentrum erfolgen. Die Empfehlungen unterscheiden sich dabei prinzipiell nicht von denen, die für den pädiatrischen Bereich publiziert wurden [3, 4]. Die Ausführungen im Weiteren beziehen sich in Ergänzung explizit auf die medikamentöse Behandlung.

Bis vor kurzem war die Therapie mit dem Antisense-Oligonukleotid Nusinersen die alleinige Therapieoption bei erwachsenen Patienten. Die Zulassung der Genersatztherapie mit Onasemnogene Apeparovovec im Mai dieses Jahres ermöglicht zwar auch eine Therapie von Erwachsenen, die Nutzen-Risiko-Bewertung wird dabei dem Arzt überlassen und nachfolgend kritisch beleuchtet.

Nusinersen, ist ein Antisense Oligonukleotid, das das pre-Messenger RNA Spleißen von Exon 7 des SMN2 Gens modifiziert, und so zu stabiler SMN Proteinexpression führt. Die Substanz wird per wiederholter intrathekaler Injektion verabreicht, mit vier Aufsättigungsdosen innerhalb der ersten zwei Monate, danach in 4-monatigen Intervallen, so dass im ersten Behandlungsjahr sechs Injektionen, in den Folgejahren jeweils drei Injektionen notwendig sind. Die Substanz wurde von FDA und EMA zur Behandlung der 5q-SMA zur intrathekalen Gabe ohne Beschränkung hinsichtlich Erkrankungsbeginn, Alter, Schweregrad oder motorischer Funktion zugelassen. Obwohl kontrollierte klinische Studien bei Säuglingen und Kindern Verbesserungen der motorischen Funktion gezeigt haben, ist die Datenlage für Adoleszente und Erwachsene limitiert. Eine erste kleinere Studie bei erwachsenen Patienten mit 5q-SMA Typ 3 [6] konnte zeigen, dass bei Patienten mit langjähriger Erkrankung – mit einer bis zu 53-jährigen Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn – eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion, die über die Erwartung einer Erkrankungsstabilisierung hinausging, möglich ist, und damit eine Behandlung weit über das Kindesalter hinaus rechtfertigt. Diese Ergebnisse wurden in einer großen Studie [7] mit zum Teil anderen Verlaufsparemtern umfassend bestätigt. Zudem wurde in dieser Studie eine große Bandbreite erwachsener Patienten mit anderen Subtypen der Erkrankung (5q-SMA Typ 1 und SMA Typ 2), schwereren Verlaufsformen und komplizierten Wirbelsäulensituationen (Skoliosen, Z.n. Skoliose-Operationen, Wirbelsäulenaufriechung) erfasst. Die Mehrheit der SMA Patienten beider Studien liegt außerhalb der bisher in kontrollierten Studien untersuchten Patientengruppe, so dass diese Real-World Daten die Lücke hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit über das Kindesalter hinaus für einen Behandlungszeitraum bis zu 2 Jahren schließen. Die wiederholte intrathekale Applikation von Nusinersen kann komplizierter Wirbelsäulensituation eine technische Herausforderung sein, gelingt jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten [8, 9].

Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma®) ist ein adeno-assoziiertes virales Vektor, das eine funktionstüchtige Kopie des humanen SMN1-Gens mit einem  $\beta$ -Aktin-Promotor enthält. Das Genkonstrukt wird nach intravenöser Gabe über den Blutstrom verteilt und kann in den ersten beiden Lebensjahren die noch unreife Blut-Hirn-Schranke überwinden. Die Genersatztherapie der 5q-SMA mit Onasemnogene Apeparvovec hat das Potenzial, den Krankheitsverlauf signifikant positiv und nachhaltig zu beeinflussen; der Erfolg der Therapie hängt nach den bisherigen Erkenntnissen genauso wie bei der Therapie mit Nusinersen vor allem vom Zeitpunkt der Behandlung und damit vom Krankheitsstadium ab (18). Die Anwendung der Genersatztherapie der SMA sollte in spezialisierten Behandlungszentren und unter strengen Sicherheitsauflagen und Verlaufsdokumentation erfolgen, definierte Qualitätskriterien sind einzuhalten. Die bislang vorliegenden klinischen Daten sprechen für deutliche Verbesserungen im Verlauf bis hin zu einer nahezu normalen motorischen Entwicklung bei präsymptomatischem Therapiebeginn. Zolgensma® kann durch eine einmalige intravenöse Infusion bei Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation des SMN1 Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1 unabhängig von der Kopienzahl des SMN2 Gens, oder bei SMA Patienten mit einer Mutation des SMN1 Gens mit bis zu 3 Kopien des SMN2 Gens unabhängig vom SMA Typ verabreicht werden.

Eine grundsätzliche Beschränkung von Alter und/oder Gewicht wurde bisher nicht festgelegt, es gibt allerdings in der Fachinformation von Zolgensma® einen Hinweis über fehlende Daten zu Obergrenze Alter (>2 J.) und Gewicht (>13,5 kg). Die Fachinformation gibt Dosierungsempfehlungen bis max. 21 kg Körpergewicht. In einem Warnhinweis wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass der Nutzen von Onasemnogen-Apeparvovec bei symptomatischen Patienten vom Grad der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Behandlung abhängt und eine frühere Behandlung zu einem potenziell höheren Nutzen führt. Trotzdem würden Patienten mit fortgeschrittener symptomatischer SMA, abhängig vom Fortschrittsgrad der Erkrankung zum Behandlungszeitpunkt, klinisch von einer Genersatztherapie profitieren können. Der behandelnde Arzt sollte aber berücksichtigen, dass der Nutzen bei Patienten mit intensiver Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz, bei Patienten unter Dauerbeatmung und bei Patienten, die nicht schlucken können, stark reduziert



ist. Schließlich wird in der Fachinformation erwähnt, dass bei Patienten mit fortgeschrittener SMA, die durch dauerhafte Beatmung am Leben erhalten werden und bei denen die Fähigkeit zu gedeihen, nicht gegeben ist, das Nutzen-Risiko-Profil von Onasemnogen-Aboxycan nicht bekannt ist.

Eine Therapie ist nur möglich, wenn im Serum Antikörper-Titer gegen das AAV9-Virus nicht über 1:50 nachweisbar sind. Die Festsetzung der Grenze von 1:50 erfolgte durch die FDA im Rahmen der Prüfung der klinischen Studien und des folgenden Zulassungsverfahrens. Es liegt keine Evidenz vor, wie Sicherheit und Wirksamkeit bei höherem Titer wären; bei höheren Titern muss allerdings davon ausgegangen werden, dass die vorhandenen Antikörper keine Wirksamkeit der Substanz mehr zulassen. Die Prävalenz für anti-AAV Antikörper nimmt in Folge der Exposition gegenüber Wildtyp-AAVs mit dem Alter zu [10-12]. Eine sehr häufige beobachtete Nebenwirkung nach der Behandlung war eine Erhöhung der Transaminasen, Häufige Nebenwirkungen waren Erniedrigung der Blutplättchen, Fieber und Erbrechen. Akute schwere Leberschäden können auftreten. Langzeitdaten über die Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen liegen nicht vor. Insbesondere gibt es bislang keine Daten für die Therapie von Patienten jenseits des 2. Lebensjahres oder einem Körpergewicht über 13,5 kg. Die GNP hat u. a. unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. Handlungsempfehlungen veröffentlicht [13]. Ein Einsatz der Generersatztherapie mit Zolgensma auch bei erwachsenen SMA Patienten mit 2 und 3 SMN Kopien wäre seitens der Zulassung prinzipiell zwar möglich, muss jedoch in Hinblick auf die nicht vorhandene Datenlage in dieser Patientenpopulation sowie die zu erwartenden Risiken und Nebenwirkungen bei gewichtsadaptiert deutlich höherer Viruslast äußerst kritisch gesehen werden, und sollte einzelnen ausgewählten Patienten mit relativ rascher Progression aber trotzdem noch gut erhaltener motorischer Funktion vorbehalten bleiben. Die Therapie sollte in einem universitären Zentrum erfolgen, denn eine wissenschaftliche Auswertung ist dabei wünschenswert.

RG7916 (Risdiplam) ist ein „small molecule“, ein systemisch wirksamer oraler Splicing Enhancer, der durch Modulation des SMN2 Spleißens des SMN2 Gens die Expression eines funktionellen SMN Proteins erhöht. Zurzeit laufen drei klinische Studien zu RG7916: SUNFISH (SMA Typ 2/3), FIREFISH (SMA Typ 1) und JEWELFISH (vorbehandelte Patienten mit 5q-SMA Typ 2/3). SUNFISH (NCT02908685) untersucht RG7916 bei Patienten mit SMA2 und 3 von 2-25 Jahren; in Teil 1 der Studie geht es um Sicherheit und Dosisfindung für den 2. Teil der Studie, der eine Dosis von RG7916 gegen Placebo bei nicht gehfähigen Patienten untersuchen soll, der primäre Endpunkt ist hier die motorische Funktion. In den oben genannten Studien zeigte Risdiplam einen bedeutsamen klinischen Nutzen bei infantiler 5q-SMA, geringer ausgeprägt bei later-onset 5q-SMA. Risdiplam erhielt die Orphan Designation (EU/3/19/2145) und PRIME Status für SMA, im November 2019 akzeptierte die FDA die „New Drug Application“ (NDA), basierend auf den Daten der klinischen Studien. Aktuell wird weltweit bis zur Zulassung ein Härtefall-programm für 5q-SMA Typ 1 Patienten angeboten, sofern sich keine Änderungen in der Nutzen/Risikoeinschätzung ergeben. Für Patienten mit SMA Typ 2 wurde ein Härtefallprogramm im dritten Quartal 2020 in Aussicht gestellt.

Generell setzt die medikamentöse Behandlung eine fundierte Erfahrung im Bereich der 5q-SMA voraus. Die Behandlungspraxis muss dabei neben der reinen Medikamentengabe auch die klinische Evaluation des Behandlungserfolges (mittels physiotherapeutischer Assessments) umfassen. Dabei ist ein speziell trainiertes Behandlungsteam erforderlich. Ebenso sind die Therapieeffekte in die multidisziplinäre Gesamtbehandlung mit zu integrieren, in die explizit die Evaluation von Lungenfunktion, Wirbelsäulenstatus, Ernährungs- und sozialmedizinische Aspekte eingebunden werden müssen.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung**

**der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Generell sollte eine indikationsgemäße Behandlung unabhängig vom Alter des Patienten so bald wie möglich nach Diagnose der 5q-SMA begonnen werden, um möglichst viele der noch vorhandenen motorischen Funktionen des Patienten zu erhalten oder zu verbessern. Im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sollten auch das Alter des Patienten und ggf. lebenszeitlimitierende Komorbiditäten, wie schwere onkologische Erkrankungen, berücksichtigt werden. Bei der Besprechung der Therapieziele sind auch Aspekte mit aufzunehmen, die für den Patienten individuell eine hohe spezifische Relevanz haben. Dies kann etwa die Verbesserung oder Erhaltung der Fingerfunktion sein, um beispielsweise Smartphones oder Tablets beziehungsweise die Steuerung eines Rollstuhls bedienen zu können. In der Regel sind medikamentöse Behandlungen der 5q-SMA als Langzeittherapie ohne definierte Dauer vorgesehen. Eine funktionelle Verschlechterung muss kein absoluter Grund für die Beendigung der Therapie sein, denn bereits eine Verzögerung der Progredienz gegenüber dem Verlauf vor Behandlungsbeginn ist ein therapeutischer Nutzen und kann die weitere Behandlung zunächst rechtfertigen. Eine raschere Progression der Erkrankung als vor der Therapie sollte zumindest eine Therapiepause mit gegebenenfalls folgender Re-Exposition und entsprechender sorgfältiger Reevaluation zur Folge haben. Dies unterstreicht die Bedeutung der regelmäßigen und sorgfältigen Dokumentation des motorischen Status und seiner Entwicklung bzw. die Notwendigkeit der Betreuung in neuromuskulären Zentren mit entsprechender Erfahrung und Ausstattung. Es wurden als Expertenkonsens Start/Stopkriterien für die medikamentöse Therapie im Erwachsenenalter publiziert [14]. Bei sehr schwierigen anatomischen Verhältnisse an der Wirbelsäule kann die intrathekale Gabe von Nusinersen in sehr wenigen Einzelfällen unmöglich sein, so dass hier die bisherige alleinige Therapieoption mit Nusinersen nicht möglich ist, und alternative Therapieoptionen von besonderer Bedeutung sind. Beim Einsatz von Onasemnogene Apeparovect bestehen bei Erwachsenen erhebliche Sicherheits-relevanten Bedenken und der Therapie-Effekt ist unklar. Für Patienten mit mehr als 3 Kopien des SMN2-Gens und Patienten mit einem AAV-Titer > 1:50 scheidet Onasemnogene Apeparovect ohnehin aus, Nusinersen kann bei diesen Patienten verabreicht werden. Die Therapie mit Risdiplam ist noch nicht verfügbar, kann aber zukünftig eine Therapieoption für Patienten darstellen, die Nusinersen oder Onasemnogene Apeparovect nicht erhalten können. Auch für Patienten, die unter Nusinersen schwerwiegende Nebenwirkungen erlitten haben oder bei denen kein Ansprechen auf die Nusinersen-Therapie bestand, kann Risdiplam zukünftig in Frage kommen.

Vergleichende Studien zur Wirksamkeit bestimmter Wirkstoffe liegen nicht vor.

Zu Kombinationstherapien liegen kaum kontrollierten Daten vor; es sind in der Literatur zwei Fälle beschrieben [15], bei denen die Kinder eine gute motorische Entwicklung nahmen und keine Komplikationen auftraten. In den USA werden allerdings zahlreiche Patienten, die Zolgensma entweder im Rahmen der klinischen Studien oder auch kommerziell erhalten haben, weiter mit Nusinersen behandelt; hier bleibt mangels einer klinischen Studie anhand von Real-World Daten abzuwarten, ob eine Kombination der beiden Therapien einen Behandlungsvorteil darstellt. Eine Kombination von Risdiplam und Nusinersen, für die es bislang noch keine Daten gibt, scheint bei ähnlichem Wirkmechanismus beider Substanzen (Splicing Enhancement zur vermehrten Expression von SMN2 Protein) wenig sinnvoll. Ob eine Kombination aus Zolgensma und Risdiplam/Nusinersen in Zukunft eine Option sein wird, kann derzeit nicht beurteilt werden.

1. Farrar, M.A. and M.C. Kiernan, *The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges*. Neurotherapeutics, 2015. **12**(2): p. 290-302.
2. von Gontard, A., et al., *Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy*. Neuromuscul Disord, 2002. **12**(2): p. 130-6.
3. Finkel, R.S., et al., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ*





- systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*, 2018. **28**(3): p. 197-207.
4. Mercuri, E., et al., *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care*. *Neuromuscul Disord*, 2018. **28**(2): p. 103-115.
  5. Sansone, V.A., et al., *Measuring Outcomes in Adults with Spinal Muscular Atrophy - Challenges and Future Directions - Meeting Report*. *J Neuromuscul Dis*, 2020.
  6. Walter, M.C., et al., *Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study*. *J Neuromuscul Dis*, 2019.
  7. Hagenacker, T., et al., *Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study*. *Lancet Neurol*, 2020. **19**(4): p. 317-325.
  8. Stolte, B., et al., *Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. **11**: p. 1756286418803246.
  9. Cordts, I., et al., *Intrathecal nusinersen administration in adult spinal muscular atrophy patients with complex spinal anatomy*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. **13**: p. 1756286419887616.
  10. Calcedo, R., et al., *Adeno-associated virus antibody profiles in newborns, children, and adolescents*. *Clin Vaccine Immunol*, 2011. **18**(9): p. 1586-8.
  11. Erles, K., P. Sebokova, and J.R. Schlehofer, *Update on the prevalence of serum antibodies (IgG and IgM) to adeno-associated virus (AAV)*. *J Med Virol*, 1999. **59**(3): p. 406-11.
  12. Li, C., et al., *Neutralizing antibodies against adeno-associated virus examined prospectively in pediatric patients with hemophilia*. *Gene Ther*, 2012. **19**(3): p. 288-94.
  13. Ziegler, A., et al., *[Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec-AVXS-101 : Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)]*. *Nervenarzt*, 2020. **91**(6): p. 518-529.
  14. Hagenacker, T., et al., *[Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2019. **87**(12): p. 703-710.
  15. Lee, B.H., et al., *Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1*. *Neurology*, 2019. **93**(14): p. 640-641.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-157**

**Kontaktdaten**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei**

**Kontaktdaten**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

**der Behandlung der „5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal rezessive Erkrankung durch biallelische Mutationen des *SMN1*-Gens. Mit einer Inzidenz von etwa 1:8.000 (1, 3) gehörte die SMA bisher zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter. In den letzten Jahren wurden verschiedene medikamentöse Therapien zur Behandlung der SMA entwickelt. Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) wurde 2017 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur Behandlung der SMA zugelassen. Hierbei handelt es sich um ein Antisense-oligonukleotid, das das Spleißen des *SMN2* Gens beeinflusst und damit zu einer vermehrten Produktion des SMN Proteins führt. Es wird nach einer Aufsättigungsphase in viermonatlichen Intervallen über eine Lumbalpunktion intrathekal appliziert.

Die Genersatztherapie ist ein weiterer Ansatz zur Behandlung der SMA. Bei Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101, Zolgensma<sup>®</sup>) handelt es sich um eine auf einem AAV9-Vektor basierende Gentherapie, bei der durch eine einmalige intravenöse Infusion das funktionale *SMN1*-Gen in die Zielzellen eingebracht wird. In den USA wurde Zolgensma<sup>®</sup> von der FDA im Mai 2019 zur Behandlung von Patienten mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen. Klinische Studien liegen allerdings nur zur Behandlung von Säuglingen bis zum Alter von sechs Monaten vor (4). Im Mai 2020 wurde Zolgensma<sup>®</sup> von der EMA für die Behandlung von folgenden Patientengruppen zugelassen:

- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und einer klinischen Diagnose einer SMA Typ 1
- Patienten mit 5q-assoziiierter SMA mit einer biallelischen Mutation des *SMN1*-Gens und bis zu drei Kopien des *SMN2*-Gens.

Die Zulassung weist zwar auf fehlende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patient\*innen hin, enthält aber – anders als in den USA – keine konkrete Grenze in Bezug auf das Alter oder Körpergewicht. Sie umfasst somit theoretisch auch die älteren Kinder und Erwachsenen mit SMA und bis zu drei *SMN2*-Kopien (1).

Alle bisher verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie der SMA zeigen übereinstimmend, dass der therapeutische Nutzen vor allem vom Krankheitsstadium und Lebensalter bei Therapiebeginn abhängt. Besonders vielversprechend ist ein Therapiebeginn in der präsymptomatischen Phase (5-7). Deshalb wird seit 2018 in Deutschland ein Pilotprojekt zum



### **Kontakt Daten**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie

Neugeborenen-Screening für SMA durchgeführt (3, 5). Die Aufnahme der SMA in die allgemeinen Screeningempfehlungen wird aktuell vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) evaluiert. Direkt vergleichende Studien zwischen den verschiedenen Therapieansätzen liegen nicht vor.

In der Praxis ergeben sich 2 Möglichkeiten:

1. Die Kinder fallen in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades der SMA in unterschiedlichem Alter in der Regel mit Störungen der motorischen Entwicklung primär auf, direkt bei der Geburt oder in den ersten Lebenswochen (SMA Typ 1), in den ersten Lebensjahren (SMA Typ 2 oder 3) oder danach (SMA Typ 3). Der erste Ansprechpartner ist die Kinderärztin / der Kinderarzt, bei differentialdiagnostischer Erwägung einer SMA erfolgt entweder direkt die genetische Analyse im *SMN1*-Gen und nach Diagnosesicherung idealerweise Zuweisung zur weiteren Betreuung / Therapie in ein entsprechendes neuromuskuläres Zentrum oder in ein Sozialpädiatrisches Zentrum oder in eine Hochschulambulanz mit entsprechender Erfahrung mit der Erkrankung, nicht immer mit der möglichen medikamentösen Therapie. Bei zunehmender medikamentösen Behandlungsmöglichkeit erfolgt immer häufiger die Überweisung schon mit der Verdachtsdiagnose in die o.g. Stellen, jedoch nicht immer direkt in das mit der Erkrankung und der Therapie vertrauten Zentrum, was unnötige Verzögerungen bedingen kann, die man vermeiden muss“. Hier muss berücksichtigt werden, dass die Verdachtsdiagnose mit deutlicher Latenz gestellt wird, je milder die klinischen Symptome sind, insbesondere durch umfangreiche differentialdiagnostische Überlegungen.
2. Es werden Kinder in geburtshilflichen Kliniken geboren, die am Pilotprojekt NG Screening SMA teilnehmen. Dann erfolgt die Diagnose in den ersten Lebenstagen; nicht immer ist das Kind zu dem Zeitpunkt schon klinisch auffällig. Den Eltern wird der positive Befund im NG Screening zumindest als Verdachtsdiagnose mitgeteilt, daraufhin erfolgt eine Vorstellung in den neuromuskulären Zentren die derzeit beteiligt sind (München – Münster – Essen) innerhalb von 3 Werktagen. Bei dieser ersten Vorstellung wird die Diagnose mit Konsequenzen und therapeutischen Optionen besprochen, sowie die Bestimmung der *SMN2* Kopienzahl veranlasst. Sobald die Diagnose SMA und die *SMN2* Kopienzahl vorliegen, erfolgt ein zweites Gespräch und die Therapie- / Betreuungsmöglichkeiten werden konkret besprochen und ggfls. dann eingeleitet. Dieses Vorgehen ermöglicht einen sehr frühen Therapiebeginn, oft schon präsymptomatisch. Deshalb wird das flächendeckende NG-Screening in Deutschland derzeit vom G-BA geprüft.

Nach Diagnosesicherung stehen in den erfahrenen Zentren die multidisziplinäre Betreuung und die medikamentöse Therapie mit Spinraza oder Zolgensma zur Verfügung. In einem Gentherapie Zentrum sollten die Kriterien für die Gentherapie bei SMA erfüllt sein (8).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „5q-assozierten spinalen Muskelatrophie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Seit Mai 2020 (1, EMA Zulassung für Zolgensma®-) sind zwei Medikamente für die Therapie der

## Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

„5q assoziierten SMA“ zugelassen: Spinraza® für sämtliche SMA Typen und Zolgensma® für die SMA Typ 1 und die SMA mit bis zu 3 SMN2 Kopien. Vergleichende Studien liegen nicht vor; für beide Therapien gilt, je eher mit der Therapie begonnen wird, desto besser sind die Therapieergebnisse. Idealerweise also ist ein präsymptomatischer Therapiebeginn (5-7). Für beide Medikamente zeigte ein späterer Beginn zwar noch eine Besserung, aber nicht dem gleichen Ausmaß.

**Mögliche Kriterien für eine Behandlungsentscheidung bei einer „5q assoziierten spinalen Muskelatrophie“ sind Alter, Gewicht, Zeitpunkt der Diagnose, Dauer der Erkrankung, Schweregrad der aktuellen klinischen Symptomatik, SMN2 Kopien, Anti-AAV Titer, andere Organmanifestationen, insbesondere der Leber (1, 2, 5, 6, 8).**

Bei noch eingeschränkten Erfahrungen an kleinen Kohorten zu Zolgensma® muss das Nebenwirkungsprofil und die gesamte Situation des Kindes mitberücksichtigt, d.h. Sicherheits- / Toxizitätsdaten gegenüber dem Wirkungsprofil abgewogen werden.

- In der Altersklasse 6 Wochen bis 6 Monate für SMA Typ 1 liegen Studiendaten für beide Medikamente vor; hier wird man mit den Eltern / Sorgeberechtigten beide Medikamente besprechen, für Zolgensma wird die einmalige Gabe positiv gewertet, allerdings sind eingeschränkte Erfahrungen, NW Profil mit Leberwerterhöhung, Thrombopenie und auffälligen kardialen Markern ohne bisheriges klinisches Korrelat zu berücksichtigen. Eine Überwindung der BHS ist in den ersten 2 Lebensjahren anzunehmen, so dass die alpha-Motoneurone als Zielzellen erreicht werden. In den Studien ist es zu 2 Todesfällen nach Gentherapie gekommen. Für Spinraza® liegen längere Beobachtungszeiträume an größeren Patientenkohorten vor; hier werden die regelmäßigen intrathekalen Gaben negativ bewertet.
- In der Gruppe bis von über 6 Monaten bis zu 2 Jahren und einem Gewicht bis zu 13,5 Kg (Zulassung durch die FDA) gibt es *real life data*, die aber bisher nicht umfassend publiziert sind; Studiendaten dazu gibt es keine für Zolgensma. Für Spinraza® liegen Studiendaten und *real life data* vor, die eine sichere bzw. erfahrene Gabe des Anwenders ermöglicht. Auch hier sind die regelmäßigen intrathekalen Gaben, teils in komplexen Settings mit zusätzlichen Risikofaktoren, gegenüber einer Einmalgabe von Zolgensma® zu argumentieren. Sicherheits- und Toxizitätsdaten liegen noch sehr eingeschränkt in dieser Altersgruppe für Zolgensma® vor, ein wesentlicher Risikofaktor scheint die höhere Dosierung bei höherem Gewicht zu sein. Hier werden die Empfehlungen für beide Medikamente seitens der Behandler erfolgen, aber die Datenlage kritisch mit den Familien diskutiert werden müssen, insbesondere , da ein Nutzen / Risiko Profil nicht sicher gegeben ist.
- In der Gruppe der Kinder älter als 2 Jahre und über 13,5 Kg Gewicht gibt es keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Zolgensma®; bei in dem Alter fortgeschrittenen Krankheitsstadium für SMA Typ 1 ist eine Wirksamkeit nicht belegt und sind Sicherheitsdaten nicht hinreichend untersucht. Die Wirksamkeit bei SMA Typ 2 ist nicht untersucht, ebenso nicht bei SMA Typ 3. Hier wäre man sehr restriktiv mit einer Empfehlung für Zolgensma®; eine Indikation für Spinraza® ist bei Typ 2 und Typ 3 gegeben, wobei immer Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte abzuwägen sind. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf bei SMA Typ 1 ist auch für Spinraza® die Wirksamkeit als fraglich zu bewerten.
- Für eine 5q assoziierte SMA mit 4 SMN2 Kopien ist Zolgensma® nicht zugelassen; Spinraza® kann empfohlen werden, mittlerweile liegen auch Wirksamkeits- und

**Kontaktdaten**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie

Sicherheitsdaten für Spinraza® im Erwachsenenalter vor.

- Zolgensma® ist nach Messung eines AAV-Titers > 1:50 kontraindiziert, Spinraza® kann hier empfohlen werden.
- Bei vorbestehender Leberschädigung ist eine differentialdiagnostische Abklärung notwendig, der Einsatz beider Medikamente ist kritisch zu überprüfen. Die Fachinformation von Zolgensma führt einen Warnhinweis zur Applikation bei vorbestehenden Leberfunktionsstörungen auf, die möglicherweise ein höheres Risiko für eine Leberschädigung bedingt. Für Spinraza liegen diesbezüglich keine Warnhinweise vor.
- Daten zu Kombinationstherapien beider Medikamente liegen weder für die Wirksamkeit noch für die Sicherheit / Toxizität vor, so daß Empfehlungen nicht auf Grund bestehender Daten erfolgen können.
- Beide Medikamente sind sinnvoll in einem multiprofessionellen Betreuungskonzept einzusetzen und ersetzen dies nicht.

**Literatur**

1. European Medicine Agency (2020) New gene therapy to treat spinal muscular atrophy (corrected). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treat-spinal-muscular-atrophy-corrected>. Zugegriffen: 19. Mai 2020
2. Kirschner, J., Bernert, G., v. der Hagen, M. et al. Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie. Monatsschr Kinderheilkd (2020). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00944-6>
3. König K, Pechmann A, Thiele S et al (2019) De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 14:152
4. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R et al (2017) Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 377:1713–1722
5. Pechmann A, König K, Bernert G et al (2019) SMARtCARE—A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 14:18
6. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J (2020) Advances in treatment of spinal muscular atrophy—new phenotypes, new challenges, new implications for care. J Neuromuscul Dis 7:1–13
7. Vill K, Kolbel H, Schwartz O et al (2019) One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. J Neuromuscul Dis 6:503–515
8. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U et al (2020) Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparvovec – AVXS-101 : Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V. Nervenarzt 91:518-529

**Kontakt**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie